I. Internationale Tagung über Thrombose und Embolie

I. Conférence internationale sur les Thromboses et Embolies

I. International Conference on Thrombosis and Embolism

Basel 1954

Vorwort

Die Probleme der Blutgerinnung und der …
Wissenschafter und Kliniker aller Länder. …
nenten Fachleute auf diesem Gebiet zu einer …,
um sich über den gegenwärtigen Stand in diesen Fragen klar zu werden und neue Wege für
die wei…
Embol…
sache, …

Die Vertreter der theoretischen Fachgebiete zeigten, daß seit dem grundlegenden Gerinnungsschema von Morawitz besonders in den letzten Jahrzehnten durch die serologische und biologische Forschung auf dem Gebiet der Chemie, Physiologie und Pathologie der Koagulationsvorgänge viele der äußerst komplizierten Vorbedingungen und Reaktionsabläufe weitgehend erkannt worden sind.

Als Quintessenz für die klinische Medizin bestätigte sich, daß die Entdeckung des Heparins und der Cumarine, welche die Gerinnungshemmung in vivo erlauben, der Therapie ganz neue Wege eröffnet und sich dadurch im letzten Jahrzehnt der Krankheitsverlauf der Thrombose und Embolie geändert hat. Die Schwere ist gemildert, die Dauer verkürzt und die Mortalität verringert worden.

Was die Frage einer wirksamen Thrombose-Prophylaxe anbelangt, so haben die präoperativ und pränatal einsetzenden intern-medizinischen und physikalisch-therapeutischen Maßnahmen sich bereits von Nutzen erwiesen, wobei auch eventuellen Komplikationen von Seiten des Kreislaufs, der Lunge, der Nieren und des Darms vorgebeugt werden kann. Der Einbau der Antikoagulantien in die Prophylaxe der Thrombose drängt sich jedoch immer mehr auf, obschon ihre praktische Anwendung weiterer Forschung bedarf.

Bei der Therapie von Arteriosklerose, Herzinfarkt und Hypertonie kommt den Antikoagulantien ebenfalls größte Bedeutung zu, worauf anläßlich der Tagung nachdrücklich hingewiesen wurde. Nach der Ansicht aller Autoren ist aber eine gefahrlose und erfolgreiche Prophylaxe und Therapie nur dann zu erzielen, wenn der Arzt sowohl die theoretischen Grundlagen beherrscht als auch mit dem klinischen Krankheitsbild der Thromboembolie vertraut ist. Im vorliegenden Tagungsband sind über alle diese Probleme 254 wissenschaftliche Beiträge vereinigt: 207 Vorträge, 8 Filmvorführungen, 39 wissenschaftliche Demonstrationen und das Ergebnis verschiedener Panel-Diskussionen. Jeder Arbeit ist eine Zusammenfassung in Deutsch, Französisch und Englisch beigefügt. Auf den Kongreß hin erschienen 44 weitere Beiträge in medizinischen Zeitschriften. Anläßlich der Tagung konnte auch ein internationales Komitee zur Vereinheitlichung der Nomenklatur gebildet werden. Um dem Band den Charakter eines Nachschlagewerks zu verleihen, wurden die Beiträge thematisch gegliedert und ein ausführliches, dreisprachiges Sachregister beigefügt. Für redaktionelle Mitarbeit danken wir vor allem Prof. Dr. F. Koller, Zürich, und PD Dr. A. Winterstein, Basel, sowie Dr. U. Adler, Dr. G. Broquet, Dr. P. Erb, Dr. H.-M. Heinisch, Dr. M. Keller, Frl. Dr. E. Moser, Dr. phil. H. G. Oeri, Dr. H. Stamm und Frl. H. Hertig in Basel.

Der pharmazeutischen Industrie, die uns bei der Herausgabe dieses Bandes großzügig unterstützt hat, sei an dieser Stelle nochmals bestens gedankt, vor allem den Firmen J. R. Geigy AG., Basel, F. Hoffmann-La Roche & Co., AG., Basel, Vitrum Apoteksvarucentralen, Stockholm. Schließlich gilt unser Dank auch dem Verlag Benno Schwabe & Co., Basel, für die freundliche Zusammenarbeit und die schöne Drucklegung des Werkes.

Basel, März 1955

TH. KOLLER W. R. MERZ

Komitee zur Herausgabe des Referatenbandes:
Comité pour la publication des Comptes-Rendus
Committee for the Publication of the Proceedings:

Prof. Dr. Th. Koller
Präsident der Tagung – Président de la Conférence – Chairman of the Conference

PD. Dr. W. R. Merz
Generalsekretär – Secrétaire général – General Secretary

Prof. Dr. K. Bernhard, Prof. Dr. K. Bucher, Prof. Dr. A. Werthemann,
Dir. A. Albrecht, Dir. R. Ernst, Chr. Overstolz, Dr. H. Stamm, Dr. W. Winkelmann

Printed in Switzerland

Vorwort

Embol

sache, ...

Die Vertreter der theoretischen Fachgebiete zeigten, daß seit dem grundlegenden Gerinnungsschema von Morawitz besonders in den letzten Jahrzehnten durch die serologische und biologische Forschung auf dem Gebiet der Chemie, Physiologie und Pathologie der Koagulationsvorgänge viele der äußerst komplizierten Vorbedingungen und Reaktionsabläufe weitgehend erkannt worden sind.

Als Quintessenz für die klinische Medizin bestätigte sich, daß die Entdeckung des Heparins und der Cumarine, welche die Gerinnungshemmung in vivo erlauben, der Therapie ganz neue Wege eröffnet und sich dadurch im letzten Jahrzehnt der Krankheitsverlauf der Thrombose und Embolie geändert hat. Die Schwere ist gemildert, die Dauer verkürzt und die Mortalität verringert worden.

Was die Frage einer wirksamen Thrombose-Prophylaxe anbelangt, so haben die präoperativ und pränatal einsetzenden intern-medizinischen und physikalisch-therapeutischen Maßnahmen sich bereits von Nutzen erwiesen, wobei auch eventuellen Komplikationen von Seiten des Kreislaufs, der Lunge, der Nieren und des Darms vorgebeugt werden kann. Der Einbau der Antikoagulantien in die Prophylaxe der Thrombose drängt sich jedoch immer mehr auf, obschon ihre praktische Anwendung weiterer Forschung bedarf.

Bei der Therapie von Arteriosklerose, Herzinfarkt und Hypertonie kommt den Antikoagulantien ebenfalls größte Bedeutung zu, worauf anläßlich der Tagung nachdrücklich hingewiesen wurde. Nach der Ansicht aller Autoren ist aber eine gefahrlose und erfolgreiche Prophylaxe und Therapie nur dann zu erzielen, wenn der Arzt sowohl die theoretischen Grundlagen beherrscht als auch mit dem klinischen Krankheitsbild der Thromboembolie vertraut ist. Im vorliegenden Tagungsband sind über alle diese Probleme 254 wissenschaftliche Beiträge vereinigt: 207 Vorträge, 8 Filmvorführungen, 39 wissenschaftliche Demonstrationen und das Ergebnis verschiedener Panel-Diskussionen. Jeder Arbeit ist eine Zusammenfassung in Deutsch, Französisch und Englisch beigefügt. Auf den Kongreß hin erschienen 44 weitere Beiträge in medizinischen Zeitschriften. Anläßlich der Tagung konnte auch ein internationales Komitee zur Vereinheitlichung der Nomenklatur gebildet werden. Um dem Band den Charakter eines Nachschlagewerks zu verleihen, wurden die Beiträge thematisch gegliedert und ein ausführliches, dreisprachiges Sachregister beigefügt. Für redaktionelle Mitarbeit danken wir vor allem Prof. Dr. F. Koller, Zürich, und PD Dr. A. Winterstein, Basel, sowie Dr. U. Adler, Dr. G. Broquet, Dr. P. Erb, Dr. H.-M. Heinisch, Dr. M. Keller, Frl. Dr. E. Moser, Dr. phil H. G. Oeri, Dr. H. Stamm und Frl. H. Hertig in Basel.

Der pharmazeutischen Industrie, die uns bei der Herausgabe dieses Bandes großzügig unterstützt hat, sei an dieser Stelle nochmals bestens gedankt, vor allem den Firmen J. R. Geigy AG, Basel, F. Hoffmann-La Roche & Co., AG., Basel, Vitrum Apoteksvarucentralen, Stockholm. Schließlich gilt unser Dank auch dem Verlag Benno Schwabe & Co., Basel, für die freundliche Zusammenarbeit und die schöne Drucklegung des Werkes.

Basel, März 1955 — Th. Koller — W. R. Merz

Komitee zur Herausgabe des Referatenbandes:

Comité pour la publication des Comptes-Rendus

Committee for the Publication of the Proceedings:

Prof. Dr. Th. Koller
Präsident der Tagung – Président de la Conférence – Chairman of the Conference

PD. Dr. W. R. Merz
Generalsekretär – Secrétaire général – General Secretary

Prof. Dr. K. Bernhard, Prof. Dr. K. Bucher, Prof. Dr. A. Werthemann,

Dir. A. Albrecht, Dir. R. Ernst, Chr. Overstolz, Dr. H. Stamm, Dr. W. Winkelmann

Printed in Switzerland

Komitee zur Herausgabe des Referatenbandes:
Comité pour la publication des Comptes-Rendus:
Committee for the Publication of the Proceedings:

Prof. Dr. Th. Koller
Präsident der Tagung – Président de la Conférence – Chairman of the Conference
PD Dr. W. R. Merz
Generalsekretär – Secrétaire général – General Secretary
Prof. Dr. K. Bernhard, Prof. Dr. K. Bucher, Prof. Dr. A. Werthemann,
Dir. A. Albrecht, Dir. R. Ernst, Chr. Overstolz, Dr. H. Stamm, Dr. W. Winkelmann

Printed in Switzerland

Vorwort

Die Probleme der Blutgerinnung und der Thromboseerkrankung beschäftigen seit Jahren Wissenschafter und Kliniker aller Länder. Der Gedanke lag daher nahe, einmal alle prominenten Fachleute auf diesem Gebiet zu einer gemeinsamen Aussprache zusammenzuführen, um sich uber den gegenwärtigen Stand in diesen Fragen klar zu werden und neue Wege für die weitere Forschung zu öffnen. Daß die erste Internationale Tagung über Thrombose und Embolie (Basel, 20.–21. Juli 1954) einem wirklichen Bedürfnis entsprach, beweist die Tatsache, daß die große Mehrzahl dieser Fachleute der Einladung an den Kongreß Folge leistete.

Die Vertreter der theoretischen Fachgebiete zeigten, daß seit dem grundlegenden Gerinnungsschema von Morawitz besonders in den letzten Jahrzehnten durch die serologische und biologische Forschung auf dem Gebiet der Chemie, Physiologie und Pathologie der Koagulationsvorgänge viele der äußerst komplizierten Vorbedingungen und Reaktionsabläufe weitgehend erkannt worden sind.

Als Quintessenz für die klinische Medizin bestätigte sich, daß die Entdeckung des Heparins und der Cumarine, welche die Gerinnungshemmung in vivo erlauben, der Therapie ganz neue Wege eröffnet und sich dadurch im letzten Jahrzehnt der Krankheitsverlauf der Thrombose und Embolie geändert hat. Die Schwere ist gemildert, die Dauer verkurzt und die Mortalität verringert worden.

Was die Frage einer wirksamen Thrombose-Prophylaxe anbelangt, so haben die präoperativ und pränatal einsetzenden intern-medizinischen und physikalisch-therapeutischen Maßnahmen sich bereits von Nutzen erwiesen, wobei auch eventuellen Komplikationen von Seiten des Kreislaufs, der Lunge, der Nieren und des Darms vorgebeugt werden kann. Der Einbau der Antikoagulantien in die Prophylaxe der Thrombose drängt sich jedoch immer mehr auf, obschon ihre praktische Anwendung weiterer Forschung bedarf.

Bei der Therapie von Arteriosklerose, Herzinfarkt und Hypertonie kommt den Antikoagulantien ebenfalls großte Bedeutung zu, worauf anläßlich der Tagung nachdrücklich hingewiesen wurde. Nach der Ansicht aller Autoren ist aber eine gefahrlose und erfolgreiche Prophylaxe und Therapie nur dann zu erzielen, wenn der Arzt sowohl die theoretischen Grundlagen beherrscht als auch mit dem klinischen Krankheitsbild der Thromboembolie vertraut ist. Im vorliegenden Tagungsband sind uber alle diese Probleme 254 wissenschaftliche Beitrage vereinigt: 207 Vortrage, 8 Filmvorfuhrungen, 39 wissenschaftliche Demonstrationen und das Ergebnis verschiedener Panel-Diskussionen. Jeder Arbeit ist eine Zusammenfassung in Deutsch, Franzosisch und Englisch beigefugt Auf den Kongreß hin erschienen 44 weitere Beiträge in medizinischen Zeitschriften. Anläßlich der Tagung konnte auch ein internationales Komitee zur Vereinheitlichung der Nomenklatur gebildet werden. Um dem Band den Charakter eines Nachschlagewerks zu verleihen, wurden die Beiträge thematisch gegliedert und ein ausfuhrliches, dreisprachiges Sachregister beigefugt. Für redaktionelle Mitarbeit danken wir vor allem Prof. Dr. F. Koller, Zurich, und PD Dr. A. Winterstein, Basel, sowie Dr. U Adler, Dr. G. Broquet, Dr. P. Erb, Dr. H.-M. Heinisch, Dr. M. Keller, Frl. Dr. E Moser, Dr. phil. H. C. Oeri, Dr. H. St[illegible]

Der pharmazeu [illegible]

unterstutzt hat,

J. R. Geigy AG., Basel, F Hoffmann-La Roche & Co., AG., Basel, Vitrum Apoteksvarucentralen, Stockholm Schließlich gilt unser Dank auch dem Verlag Benno Schwabe & Co, Basel, fur die freundliche Zusammenarbeit und die schone Drucklegung des Werkes.

Basel, Marz 1955

Th. Koller W. R. Merz

Introduction

Savants et cliniciens de tous les pays s'occupent depuis des années des problèmes posés par la coagulation sanguine et la maladie thrombotique. Aussi, les spécialistes en ce domaine se sont-ils réunis pour faire le point et ouvrir de nouvelles voies à la recherche. C'est à Bâle qu'eut lieu la première Conférence Internationale sur les Thromboses et Embolies du 20 au 24 juillet 1954; elle semble avoir répondu à un besoin réel, puisque la grande majorité de ces spécialistes ont donné suite à notre invitation

Les théoriciens ont montré que, depuis le schéma fondamental de Morawitz, les recherches sérologiques et biologiques relatives à la chimie, à la physiologie et à la pathologie de la coagulation, en particulier celles de ces dernières décennies, ont permis d'élucider la majorité des problèmes des stades préliminaires et des processus de la coagulation sanguine.

La clinique confirme que la découverte de l'héparine et des coumarines, anticoagulants actifs in vivo, a transformé la thérapeutique et modifié ces dix dernières années le décours des thromboses et embolies. La gravité de ces phénomènes est atténuée, la durée raccourcie et, par suite, la mortalité abaissée. Les mesures physiothérapeutiques et médicales appliquées avant une opération ou un accouchement pour prévenir une thrombose ont déjà donné des résultats utiles elles empêchent les complications éventuelles circulatoires, pulmonaires, rénales ou intestinales L'utilisation des anticoagulants à titre prophylactique s'impose de plus en plus, mais les détails pratiques de leur emploi doivent être encore précisés

La Conférence a souligné l'importance des anticoagulants dans le traitement de l'artériosclérose, de l'infarctus du myocarde et de l'hypertension Les auteurs s'accordent à reconnaître que pour réaliser, sans danger, une prophylaxie et une thérapeutique efficaces, il faut la connaissance approfondie des bases théoriques et du tableau clinique des thromboembolies.

Ce volume réunit 254 contributions scientifiques relatives à ces problèmes: 207 communications, 8 présentations de films, 39 démonstrations scientifiques et diverses discussions. Chaque travail est résumé en allemand, en français et en anglais. Sous l'égide du Congrès 44 autres publications parurent dans des revues médicales. – De plus, un Comité international pour l'unification de la nomenclature a été constitué. – Pour donner au compte rendu de la Conférence le caractère d'un traité, les exposés et les démonstrations scientifiques ont été groupés par thèmes, ils sont suivis d'un index trilingue détaillé

Notre reconnaissance, pour leur collaboration à la rédaction, s'adresse tout d'abord à M. le Prof F. Koller, de Zurich, et à M le Dr A Winterstein, privat-docent, de Bâle, puis à Mlle Dr E. Moser, à MM les Drs U. Adler, G. Broquet, P. Erb, H.-M. Heinisch, M. Keller, H. Stamm, H G. Oeri, Dr. phil., et à Mlle H. Hertig, de Bâle.

Nous exprimons notre gratitude aux maisons dont la contribution financière a permis d'éditer le volume des comptes rendus de la Conférence, en particulier à J R. Geigy S.A., Bâle, F. Hoffmann-La Roche & Cie, S.A , Bâle, Vitrum Apoteksvarucentralen, Stockholm

Enfin, nos remerciements aussi aux Editions Benno Schwabe & Co., de notre ville, pour le travail et le soin qu'elles ont apportés à l'impression de cet ouvrage.

Bâle, mars 1955 TH. KOLLER W. R. MERZ

Preface

The problems of blood coagulation and thrombotic disease have for many years occupied scientists and clinicians all over the world. It therefore seemed appropriate to convoke all prominent specialists in this field for the purpose of discussing and clarifying the present stage of achievement, and of discovering new methods for further research. The fact that the large majority of these specialists accepted the invitation, suggests that the first International Conference on Thrombosis and Embolism, held in Basel from the 20th to 24th July, 1954, filled a real need.

The specialists on the theoretical side showed that since the fundamental principles of coagulation laid down by Morawitz, serological and biological research on the chemistry, physiology and pathology of blood coagulation has revealed to a large extent many of the extremely complex prerequisites and chains of reactions.

For clinical medicine it was confirmed that the discovery of heparin and of the coumarin series, which permit retardation of coagulation in vivo, opened up completely new therapeutical possibilities and changed the clinical course of thrombosis and embolism during the last decade, lessening the seriousness and duration and reducing mortality.

As regards the problem of effective prophylaxis of thrombosis, measures in internal medicine and physiotherapy, applied pre-operatively and antenatally, have proved of advantage, and at the same time possible circulatory, pulmonary, renal and intestinal complications can be prevented. The inclusion of anticoagulants in the prophylaxis of thrombosis is increasingly gaining ground, though their practical application requires further research.

The great importance of anticoagulant therapy in arteriosclerosis, cardiac infarction and hypertension was particularly emphasized at the Congress.

In the opinion of all authors, safe and effective prophylaxis and therapy can only be achieved if doctors are thoroughly familiar with both the theory and the clinical pathology of thromboembolism. The present volume contains 254 scientific contributions dealing with these problems: 207 lectures, 8 film texts, 39 scientific exhibitions and the results of various Panel Discussions. Summaries in German, French and English are added to each article. In connection with the Congress 44 further articles were published in medical periodicals. During the Conference an international committee for unification of nomenclature was formed. In order to give this volume the form of a reference book, all contributions were arranged according to subject matter, and a detailed index in three languages provided We are particularly indebted to the editorial assistance of Prof. F Koller, Zurich, and Dr. A. Winterstein, Basel; also Dr. U. Adler, Dr. G. Broquet, Dr. P. Erb, Dr. H.-M. Heinisch, Dr. M. Keller, Dr. E. Moser, H. G Oeri, Ph D., Dr. H. Stamm, and Miss H. Hertig, Basel.

[illegible]

Basel, for their friendly co-operation and their painstaking and attractive production of our volume.

Basel, March 1955

Th. Koller W. R. Merz

Inhaltsverzeichnis – Table des matières – Contents

Da viele wissenschaftliche Beiträge verschiedene Themen behandeln, verweisen wir speziell auf das ausführliche Sachregister am Schluß des Bandes.

Beaucoup de contributions scientifiques touchent plusieurs domaines; aussi recommandons-nous la consultation de l'index alphabétique à la fin du volume.

Many scientific contributions deal with different subjects; therefore we recommend to consult the index at the end of the book.

Eröffnung der Tagung – Ouverture de la Conférence – Opening of the Conference (Th. Koller) . 19
Begrüßung – Bienvenue – Welcome (W. R. Merz) 19
Ansprache – Allocution – Address (N. Tsamboulas) 21

I. Physiologie und Pathophysiologie des Gerinnungsvorganges – Physiologie et physiopathologie de la coagulation – Physiology and Pathophysiology of Coagulation

1. Geschichtliches – Historique – History

J. E. Jorpes · One Hundred Years of Research on Blood Coagulation Leading to the Present Day Anticoagulant Therapy in Thrombosis 23

2. Gerinnung und Gerinnungsfaktoren – Coagulation et facteurs de la coagulation – Blood Clotting and Blood Clotting Factors

W. H. Seegers · Nature of the Blood Coagulation Mechanisms 31
H. Jensen, E. J. Gray und *E. H. Schaefer, jr.* · Studies on the Mechanism of Blood Clotting 46
R. Marbet und *A. Winterstein* · Neuere Auffassungen über den Mechanismus der Blutgerinnung 52
R. Marbet und *A. Winterstein* Synonyma der Gerinnungsfaktoren 53
L. A. Pálos · Atmung, Kreislauf und Blutgerinnung als funktionelle Einheit 54
E. Perlick und *W. Kalkoff* · Zur Frage der Gerinnungsfaktoren und der Kreislaufregulation (Ausstellung) 58
E. D. Warner and *J. R. Carter* · Importance of Disulfide in Blood Clotting. 61
P. A. Owren The Present State of the Converting and Accelerator Factors in Prothrombin Conversion 65
S. Müllertz. Components Interacting in the Formation of Plasminogen Activator in Human Blood 75
S. Müllertz · The Plasmin Activator System in Human Blood (Exhibition) 79

3. Thrombocyten – Plaquettes – Thrombocytes

K. Hummel. Blutstillung und Blutplättchenagglutination 83
J. Comandon, P. de Fontebrunne, J. Roskam et *J. Hugues*. Observations sur les plaquettes sanguines (Film) 91

4. Fibrinolyse – Fibrinolyse – Fibrinolysis

T. Astrup · Fibrinolysis and Thrombolysis 92
T. Astrup. Recent Developments in Fibrinolysis (Exhibition) 95
P. Bierstedt · Das Gewebe als Quelle der fibrinolytischen Aktivität der Körperflussigkeiten 99
P. Bierstedt Korpergewebe als Quelle fibrinolytischer Aktivität des Blutes und anderer Flussigkeiten (Ausstellung) 102
R. Marx Neuere Ergebnisse von Studien uber die Bedingtheit der Fibrinolyse im Serum in vitro. 108

5. Gerinnungsstorungen und Klinik – Troubles de la coagulation et clinique – Clotting disturbances and Clinic

F. Koller Die klinische Bedeutung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren 112
R. B. Hunter and *W. Walker*. The Coagulation Defect in Liver Disease 116
U. Ciulla Studien uber die Blutgerinnung in der Schwangerschaft 120
R. Masure et *J. A. Schockaert* Syndromes aigus consécutifs à une consommation accrue du fibrinogène en obstétrique 123

E. Szirmai· Fruchtwasser und Koagulation während der Thrombophilie 127
H. J. Tagnon Fibrinolysis in Patients with Metastatic Cancer of the Prostate 132
H. Fischer, Lotte Kreuzer und *H. Argenton* Die Bedeutung niedermolekularer Eiweißkorper fur die Entstehung von Kreislaufschock und fur die Hemmung der Blutgerinnung 136
E. Perlick Gerinnungsfaktoren und vegetative Regulationen 142

6. Zur Methodik – Méthodes – Methods

F. Al Marachy Détermination des éléments de la coagulation sanguine 150
J. Lehmann Instability of Oxalated and Citrated Plasma as a Source of Error in the Determination of "Prothrombin" 152
W. Gündel Einfluß der Benetzbarkeit auf den Verlauf der Blutgerinnung und den Gerinnungsbeginn (Ausstellung) 157
A. Fonio Die qualitative und quantitative Beurteilung der Retraktion bei der Antikoagulantienbehandlung 161
R. Gross und *Gertrud Schmidt* Die Leistungsfähigkeit verschiedener Gerinnungszeitbestimmungen zur Erkennung von Koagulopathien 163
H Franke Lebendes Blut, Phasenkontrastaufnahmen (Film) 168
J. Jurgens Meßapparate zur Bestimmung von Blutgerinnungsfaktoren (Ausstellung) . . 168

II. Chemie und Pharmakologie der Antikoagulantien – Chimie et pharmacologie des anticoagulants – Chemistry and Pharmacology of Anticoagulants

1. Cumarin- und Indandionderivate – Dérivés de la coumarine et de l'indanedione – Coumarin- and Indanedione-Derivatives

J. E. Jorpes Bibliography of Karl Paul Link 175
J. Lehmann The Approach to Dicumarol in Sweden 1940–1941 178
M. Weiner, B. B. Brodie and *J J Burns* A Comparative Study of Hypoprothrombinemic Agents· The Physiologic Disposition and Chemical Pharmacology of Coumarin and Indanedione Compounds 181
D Molho Relations structurales et activité hypoprothrombinémiante 193
R B. Hunter and *W. Walker* The Effect of Coumarin Anticoagulants on Blood Thromboplastin Generation 199
S. Shapiro· Clinical Observations on the Use of the Hypoprothrombinemia-Inducing Agent Warfarin (Coumadin) Sodium 205
H. Dam, T. Geill, E. Lund and *E Sondergaard* Laboratory and Clinical Experiments with Various Anticoagulants 1. Action of some selected anticoagulants 212
A. L. Copley On the Rationale of Thrombosis Therapy by the Use of the True Anticoagulant Heparin and the Hemorrhagic Agents Dicumarol, Tromexan and Phenylindanedione (Exhibition) 216
E. Dekker und *J. Groen* Clinical Activity of a Series of 2,2-Bis-(4-Hydroxy-Coumarinyl-3)-Ethanol Ethers 221
E. Gori and *L. Molteni* Hypoprothrombinemic Activity of New Coumarin and Indanedione Compounds 223
D K. de Jongh and *K. Kok* Some Further Pharmacological Observations on 1-Methoxy-2,2-bis-(4-hydroxycoumarinyl-3)-ethane 227
V. Trčka· Wirkung einiger neuer synthetischer Antikoagulantien 229
R. Pulver, C. Montigel und *B. Exer* Über den Stoffwechsel von 4-Oxycumarin-Derivaten 232
I. M. Hais and *Z. Procházka* The Fate of Some 4-Hydroxycoumarin Anticoagulants in the Organism 238
W. G. Stoll und *F. Litvan* Der Einfluß der Substitution in 4-Oxycumarin-Derivaten auf die Gerinnungsvalenz des Blutes 244
C. Montigel und *R Pulver*· Tierexperimentelle Untersuchungen uber ein neues 4-Oxy-[illegible] 250
[illegible] 259
[illegible] 262
[illegible] Oxycumarin-Derivat[illegible]
Geigy 23350 265
L. Roka Einfluß von Cumarinderivaten auf die Prothrombinbildung in vitro 269

E. Gori: The Antibacterial Activity of Coumarin and Indanedione Compounds 271
W. R. Merz: Der Übergang der Dicumarine von Mutter auf Kind durch die Muttermilch (Ausstellung) 275

2. *Heparin und Heparinoide – Héparine et héparinoïdes – Heparin and Heparinoids*

L. B. Jaques, H. J. Bell and *M. H. Cho:* The Physiology of Heparin 281
J. E. Jorpes, Margareta Blombäck and *B. Blombäck:* An in Vivo Method for the Assay of Heparin 298
M. Burstein. Sur le pouvoir antithrombinique de l'héparine 303
M. Verstraete et *J. Vandenbroucke:* Considérations sur l'influence de l'héparine sur la formation de la thromboplastine plasmatique (Exposition) 308
J. Favre-Gilly, J. P. Thouverez et *P. Croizat:* Comparaison du thrombocide et de l'héparine in vitro et in vivo 309
R. Marx: Zum Problem der Bewertungsmethoden und der Dosierung von Heparinoiden 311
H. Friedrich: Über die Wirkung von Heparin und Thrombocid auf die Gefäße 315

3. *Andere Antikoagulantien – Autres anticoagulants – Other Anticoagulants*

E. Vincke: Die seltenen Erden als Antithrombotica 319
R. Bourgain, C. Symons, Margaret Todd and *I. S. Wright*: The Action of Phosphorylated Hesperidin on Blood Coagulation 328
G. Scerola Action du méso-inositol sur la coagulation 331
G. Verchitti. Sur l'action héparino-semblable du liquor folliculi 334

4. *Antagonisten – Antagonistes – Antagonists*

H. Dam, T. Geill, E. Lund and *E. Sondergaard*: Laboratory and Clinical Experiments with Various Anticoagulants. 2. Use of vitamin K_1 in anticoagulant therapy 338
R. Jurgens und *A. Studer:* Zur antagonistischen Wirkung von Vitamin K_1 gegenüber Dicumarol Analogen 341
H. Kranz: Der Dicumarolantagonismus des Vitamin K_1. Experimentelle Untersuchungen und klinische Konsequenzen 346
Ch. E. Brambel and *Vera A. Capone*: Superiority of Vitamin K_1 (2-methyl-3-phytyl-1,4- [illegible] 350
[illegible] 355
[illegible] binemia Induced by Coumarin Derivatives in the Rabbit 358
G. Pasero Influence des vitamines du groupe P sur l'action des anticoagulants 360
R. Marbet, A. Studer und *A. Winterstein* Wirkung von Protamin auf die Blutgerinnung (Ausstellung) 362
F. K. Beller Die Heparininaktivierung durch ACTH 367

5. *Varia*

N. Goossens: Die tierexperimentelle Prufung thromboembolieverhütender Mittel mit dem Myotoxin-Thrombokinase-Test (MTT) 370
N. Goossens Der Myotoxin-Thrombokinase-Test (MTT) zur tierexperimentellen Prufung thromboembolieverhütender Mittel (Ausstellung) 374

III. Pathogenese und Pathophysiologie der Thrombose – Pathogénèse et pathophysiologie de la thrombose – Pathogenesis and Pathophysiology of Thrombosis

1. *Allgemeines – Thèmes divers – General*

M. H. Knisely and *Louise Warner* Methods for the Study of the Formation of Thrombi in vivo 377
M. H. Knisely and *L. Warner* [illegible] 385
[illegible] 386
[illegible] 386
[illegible]. Physiopathologie des thromboses veineuses 391
V. A. Fasano and *G. Broggi*: Physiopathological Remarks on 21 Cases of Internal Carotid Thrombosis at the Neck. 396
J. Roskam et *J. Hugues* Pluralité des mécanismes pathogéniques et utilité des associations thérapeutiques à effet synergique dans la maladie thrombo-embolique 401

C. Henschen: Die morbide Fernthrombose als konstellationspathologisches Phänomen . . 406
E. Revelli et *S. Barbanti* Le comportement des fractions protéiques, déterminées par électrophorèse sur papier, dans la thrombose veineuse expérimentale et lors de son traitement par les différents anticoagulants 410
R. Scalabrino Remarques biochimiques dans les thromboses des vaisseaux et dans les artérites périphériques 413
P. N. Sawyer, *B. Deutsch* and *J. W. Pate* The Relationship of Bio-Electric Phenomena and Small Electric Currents to Intravascular Thrombosis 415
G. Ungar Thrombosis and Stress; Role of the Fibrinolytic System 421
K. M. Brinkhous and *G. D. Penick*: Some Systemic Alterations in Clotting Factors Following Local Tissue Injury 428
E. Deutsch Veranderungen und Wechsel der Gerinnungswerte bei Auftreten einer thrombotischen Erkrankung 433
S. Witte Profibrinolysin, Thrombininhibitor und Antithrombin bei Thrombosen und während einer antikoagulierenden Therapie 441
I. Ingram Laboratory Studies in Migratory Phlebitis 446
A. L. Copley. Thrombosis and Thrombo-Embolization in Blood Capillaries 452

2 *Thrombosefordernde Faktoren – Facteurs prédisposant à la thrombose – Thrombosis-promoting Factors*

A. Hauser und *R. Troster* Zur Thrombose-Embolie-Erkrankung prädisponierende Faktoren (Ausstellung) 457

a) Endogene thrombosefordernde Faktoren – Facteurs endogènes prédisposant à la thrombose – Endogenous Thrombosis-promoting Factors

G. Scardigli et *G. Guidi* L'évolution de la diathèse thrombophilique (Exposition) 459
F. H. Schulz Gerinnungs- und Blutstillungsfaktoren in verschiedenen Altersstufen und ihre Bedeutung fur die Thromboseentstehung 463
B. Jasiński Eisenmangel und Thrombose 467
J. Adams-Ray Adreno-sympathetic Activity and the Pathogenesis of Thrombosis . . . 470
R. Chwalla Die Bedeutung des Hyperadrenalinismus fur Thrombose und Embolie . . 475
J. Jürgens Die Entstehung der Thrombose bei der kardialen Insuffizienz 481
R. H. Durham Thrombophlebitis Migrans and Visceral Carcinoma 487

b) Exogene thrombosefordernde Faktoren – Facteurs exogènes prédisposant à la thrombose – Exogenous Thrombosis-promoting Factors

K. Lenggenhager Die Genese der postoperativen Fernthrombose 490
W. Marggraf Die Beeinflussung des Gerinnungspotentials nach Operationen und verschiedenen Anasthesiearten 495
P. Wetterdal Factors Promoting Thrombosis in More Extensive Gynecologic Operations 499
E. Krieg Infektiose Fernthrombose 503
W. N. Bell and *H. G. Alton* The in Vivo and in Vitro Effect of Various Antibiotics on Thromboplastin Generation 505
C. Sartori: Einfluß der Antibiotica auf die Spontangerinnungszeit und den Heparin- [illegible] 507
516
521
stoffwechsel und das Auftreten der Thrombose 522
E. Rehn. Über die postoperative Steuerung der Blutgerinnung und die Moglichkeit, Entgleisungen zu verhindern 523

IV. Pathologische Anatomie und experimentelle Pathologie – Anatomie pathologique et pathologie expérimentale – Pathologic Anatomy and Experimental Pathology

A. Werthemann und *G. Rutishauser* Zur pathologischen Anatomie der Thrombose . . 527
E. Revelli et *G. Fanzago* Etude morphologique et histochimique de la paroi vasculaire, [illegible] 543
. 547
. 548
. 553

W. Sandritter: Die Morphologie der Thrombolyse an experimentellen Abscheidungs- und Gerinnungsthromben und an menschlichen Thromben 560
Helen Payling-Wright: Factors Influencing the Recanalisation of Experimentally Thrombosed Blood Vessels 565

V. Hämatoserologische, röntgenologische und klinische Symptomatologie und Diagnostik – Symptomatologie et diagnostic hémato-sérologique, radiologique et clinique – Hemato-serological, X-ray and clinical Symptomatology and Diagnosis

P. Mandel et *R. Feissly:* Données techniques relatives au diagnostic hématologique des thromboses veineuses 575
E. Delannoy et *J. Devambez:* L'hypoprothrombinémie de certaines phlébites et embolies . 579
D. van Veen. Thrombosedrohung 583
Z. Horn: Die Bedeutung des Koagulogramms in der Diagnostik der Thromboembolie . 588
R. Della Santa et *P. Durafourd:* Dépistage de l'état thrombophile par la méthode de Hartert 590
R. Fischer et *K. Moghissi:* Thrombélastographie et thromboses post-opératoires 597
H. Zacherl. Unsere Erfahrungen mit der Thrombelastographie auf dem Gebiet der Thromboembolie 606
J. Le Brigand, F. d'Allaines et *Th. Hoffmann:* Le diagnostic précoce clinique et sérologique des thromboses veineuses chirurgicales 608
E. Lévy-Solal et *J. Chabrier.* Diagnostic, pronostic, traitement et contrôle de la maladie thrombo-embolique 614
R. C. G. Merger, M. Cernes, R. Chambraud et *J. Trope.* Phlébographie pelvienne à cadence rapide sur bande 619
P. Guilhem et *R. Baux:* L'apport de la phlébographie dans les phlébites pelviennes récentes et anciennes 625
A. Horvat Arteriographie und Phlebographie der unteren Extremitäten in Serienaufnahmen 630
L. Léger, G. Charles et *P. Montèle:* Etude spléno portographique des thromboses de la veine porte 636

VI. Konservative Therapie der Thrombose – Traitement conservateur de la thrombose – Conservative Therapy of Thrombosis

H. Saglio et *R. Vérille:* Les thromboses veineuses superficielles aiguës des membres inférieurs et leur traitement 641
[illegible] 644
651
656
659

VII. Chirurgische Therapie der Thrombose – Traitement chirurgical de la thrombose – Surgical Therapy of Thrombosis

R. Fontaine et *B. Winnisdœrffer.* Le traitement chirurgical des thromboses veineuses . . 661
O. Lièvain Traitement chirurgical des thrombophlébites variqueuses oblitérantes. . . . 668
A. Tourniaire, P. Marion et *M. Tartulier* et *F. Deyrieux:* Indications opératoires dans le cœur pulmonaire aigu par embolie pulmonaire 671
P. Marion L'embolectomie pulmonaire (Film) 676
L. Madden Technique of Lumbar Sympathectomy as Employed in the Treatment of Some Cases of Thrombophlebitis (Film) 676
G. B. E. Simonetti Thrombosis of the Ano-Rectal Tract and its Treatment 677

VIII. Antikoagulierende Therapie – Traitement anticoagulant – Anticoagulant Therapy

1. Allgemeines – Rapports généraux – General
683

Cerebral Vascular Thrombosis and Emboli 694

J. H. Olwin. Unusual Experiences with Anticoagulant Therapy and the Principles they Represent 713
G Bauer Thirteen Years' Experience of Heparin Therapy 721
H. Runge und *Irene Hartert* Methoden und Ergebnisse der Therapie thromboembolischer Ereignisse in Geburtshilfe und Gynäkologie (Ausstellung) 726
N. Tsamboulas und *I. Krikelis* Klinische Beobachtungen uber die Ergebnisse der Antikoagulantientherapie 731
W. R. Merz Praktische Durchfuhrung der antikoagulierenden Therapie (Ausstellung). . 735
G. Wicke Einleitung der Antikoagulantientherapie mit kurz- und langwirkenden Dicumarinen (Ausstellung) 739
J. Vandenbroucke, M Verstraete et *R. Deberdt* Le traitement prolongé aux anticoagulants coumariniques (Exposition) 743
Catherine Burt Long Term Out-Patient Anticoagulant Therapy 745
F. L. J. Jordan The Thrombosis Service at Utrecht 750

2. *Depot-Heparin – Héparine dépot – Depot-Heparin*
M. Feraboli Über die intramuskuläre Verabreichung von Heparin 756
I. Refn, F. Raaschou and *Lisbeth Vestergaard* Subcutaneous Application of Heparin . . 758

3 *Lokale Heparinbehandlung – Traitement local à l'héparine – Local Heparin Treatment*
R. Gottlob Über das Prinzip der lokalen Heparintherapie 763
R. Gottlob und *R May* Lokale Heparinbehandlung (Ausstellung) 767
R. May Klinische Erfahrung mit der lokalen Heparinbehandlung von Thrombosen. . 770

4. *Kontrolle der Antikoagulantien – Contrôle des anticoagulants – Control of Anticoagulants*
Rosemary Biggs The Laboratory Control of Anticoagulant Therapy 774
M. Verstraete, J Vandenbroucke et *R Holemans* Le test de la tolérance à l'héparine . . 783
J.P Soulier Le test de tolérance à l'héparine dans le contrôle des traitements anticoagulants par la dicoumarine et ses analogues 793
H Hartert Die Thrombelastographie in der Indikation und Kontrolle der Thrombo- 799
I 803
F
lantientherapie (Ausstellung) 809
F. J. Smith and *V Schelling* A Clinical Comparison of Laboratory Methods Used in Controlling Oral Anticoagulant Therapy 815
H.-A Thies Die Bedeutung der Art- und Individualspezifität von Cerebralthrombokinasen zur Überwachung der Dicumarine, Cumarine und seltenen Erden (Ausstellung) 822
A Winterstein, R Marbet, R. Strassle und *A Studer* Demonstrationen uber Probleme der Blutgerinnung (Ausstellung) 828
J. Choukroun Intérêt de quelques réactions protéiniques au cours de la maladie thromboembolique du post-partum 830

5. *Zwischenfalle – Accidents – Side-effects and complications*
J.-L. Beaumont et *A Tarrit* Mécanismes des accidents hémorragiques observés au cours 836
841
antikoagulierenden Substanzen 845
P. Izarn Les accidents d'intolérance à l'héparine 847
P. Matis Nebenwirkungen gerinnungshemmender Maßnahmen 853
G. Thomascheck Nebenwirkungen der Heparine und Heparinoide 859
A. Studer, R. Engelberg und *L. O. Randall* Zur Frage der Toxizität von Heparinoiden. . 863
J. Lederle. Beitrag zum uberraschenden Emboliетod bei kontrolliertem Prothrombinpotential 868

IX. Therapie mit fibrinolytisch wirkenden Substanzen – Thérapie avec des substances fibrinolytiques – Therapy with fibrinolytic substances
P. Meneghini · Le traitement fibrinolytique des thromboses et des embolies. 873

X. Prophylaxe der Thrombose – Prophylaxie de la thrombose – Prophylaxis of Thrombosis

1. Konservative Prophylaxe der Thrombose – Méthode conservatrice – By conservative methods

[illegible] 883
[illegible] 886
[illegible]
boses veineuses des membres inférieurs 889
K. Sigg: Phlebitisprophylaxe und Varicenbehandlung während der Schwangerschaft . . 895
K. Sigg. Injektionsbehandlung der Varicen (Film) 898
K. Sliron Thromboseprophylaxe mit Venostasin 899
H. Triebold: Versuch einer Thromboseprophylaxe mit Roßkastanienextrakt im Wochenbett (3293 Fälle) 1953/54 (Ausstellung) 904

2. Antikoagulierende Prophylaxe – Prophylaxie avec anticoagulants – Prophylaxis with anticoagulants

J. Lehmann Über die Stellung der Antikoagulantien im Rahmen der gesamten Emboliepropylaxe 905
H. Roemer: Diskussion der Thromboseprophylaxe auf Grund postoperativer Gerinnungsuntersuchungen 909
H. Runge und *Irene Hartert.* Gezielte Prophylaxe der Thromboembolie 915
A. B. Schwenzer. Unsere Erfahrungen mit der gezielten Prophylaxe der Thromboembolie. 921
E. Maurizio und *G. Malagamba.* Die Prophylaxe mit Antikoagulantien an der Universitätsfrauenklinik Genua 925
P. Izarn, J. Caderas de Kerleau et G. Durand La prophylaxie des thromboses veineuses en obstétrique 931
C. Blondet La prophylaxie de la maladie thromboembolique avec les anticoagulants dans l'état puerpéral et ses répercussions sur le nourrisson 935
D. Antonopoulos La thrombose postopératoire précoce 937
O. Kaeser, P. Kaufmann und *J. Bircher:* Thromboseprophylaxe mit Marcoumar. Der Einfluß von Vitamin K_1 peroral und intravenos auf die Hypoprothrombinämie (Ausstellung) 943
[illegible] 948
[illegible] 954
[illegible]
Surgery 959
K. Spohn Beitrag zur gezielten Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie 963
W. R. Merz Zur Verhutung der todlichen Lungenembolie (Ausstellung) 968

XI. Spätfolgen – Séquelles – Sequelae

J. E. Gjores The Indicence of Thrombosis and its Sequelae in Certain Districts of Sweden 971
H. B. J. Zilliacus The Thrombo-Embolic Disease and its Sequelae 976
Inge Birger. The Treatment of the Second Stage of Deep Phlebothrombosis in the Lower Extremities 981
C. Bourde, J.-P. Medvedowsky et A. Jouve: L'évaluation des séquelles de phlébite après traitement anticoagulant 984
J. D. Martinet Traitement chirurgical des séquelles de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs 988
R. W. Kessler The Surgical Management of the Post-Phlebitic Syndrome. 999
H. Ellegast Zur Beeinflussung des postthrombotischen Symptomenkomplexes durch Vasculat 1003

XII. Statistik – Statistiques – Statistics

Th. Koller Zur statistischen Bewertung von Therapie und Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen (Morbidität und Mortalität) 1007
P. Muller-Schmid Mutterliche Mortalität in der Geburtshilfe an der Universitätsfrauenklinik Basel in den Jahren 1869–1953 (Ausstellung) 1010
P. Müller-Schmid Gynäkologische postoperative Mortalität an der Universitätsfrauenklinik Basel in den Jahren 1901–1953 (Ausstellung) 1012

J. H. Olwin: Unusual Experiences with Anticoagulant Therapy and the Principles they Represent 713
G. Bauer. Thirteen Years' Experience of Heparin Therapy 721
H. Runge und *Irene Hartert* Methoden und Ergebnisse der Therapie thromboembolischer Ereignisse in Geburtshilfe und Gynäkologie (Ausstellung) 726
N. Tsamboulas und *I Krikelis*: Klinische Beobachtungen uber die Ergebnisse der Antikoagulantientherapie 731
W. R. Merz Praktische Durchfuhrung der antikoagulierenden Therapie (Ausstellung). . 735
G. Wicke: Einleitung der Antikoagulantientherapie mit kurz- und langwirkenden Dicumarinen (Ausstellung) 739
J. Vandenbroucke, M. Verstraete et *R Deberdt* Le traitement prolongé aux anticoagulants coumariniques (Exposition) 743
Catherine Burt: Long Term Out-Patient Anticoagulant Therapy 745
F. L. J Jordan The Thrombosis Service at Utrecht 750

2. Depot-Heparin – Héparine dépot – Depot-Heparin
M. Feraboli Über die intramuskuläre Verabreichung von Heparin 756
I Refn, F. Raaschou and *Lisbeth Vestergaard* Subcutaneous Application of Heparin . . 758

3. Lokale Heparinbehandlung – Traitement local à l'héparine – Local Heparin Treatment
R Gottlob Über das Prinzip der lokalen Heparintherapie 763
R. Gottlob und *R May* Lokale Heparinbehandlung (Ausstellung) 767
R May Klinische Erfahrung mit der lokalen Heparinbehandlung von Thrombosen. . 770

4. Kontrolle der Antikoagulantien – Contrôle des anticoagulants – Control of Anticoagulants
Rosemary Biggs The Laboratory Control of Anticoagulant Therapy 774
M Verstraete, J Vandenbroucke et *R Holemans* Le test de la tolérance à l'héparine. . 783
J P. Soulier Le test de tolerance a l'héparine dans le contrôle des traitements anticoagulants par la dicoumarine et ses analogues 793
H. Hartert Die Thrombelastographie in der Indikation und Kontrolle der Thrombo- [illegible] . 799
P [illegible] . 803
F [illegible]
lantientherapie (Ausstellung) 809
F. J. Smith and *V Schelling* A Clinical Comparison of Laboratory Methods Used in Controlling Oral Anticoagulant Therapy 815
H.-A. Thies Die Bedeutung der Art- und Individualspezifität von Cerebralthrombokinasen zur Überwachung der Dicumarine, Cumarine und seltenen Erden (Ausstellung) 822
A. Winterstein, R. Marbet, R Strassle und *A. Studer* Demonstrationen uber Probleme der Blutgerinnung (Ausstellung) 828
J. Choukroun Intérêt de quelques réactions protéiniques au cours de la maladie thromboembolique du post-partum 830

5. Zwischenfalle – Accidents – Side-effects and complications
J.-L. Beaumont et *A Tarrit* Mécanismes des accidents hémorragiques observés au cours de 1500 traitements anticoagulants 836
C. Sartori: Verminderung des Blutungsrisikos durch individuell variierte Dosierung der Antikoagulantien und Therapievorschläge bei Blutungszwischenfällen 841
M Bianchi Hamorrhagische und allergische Zwischenfalle während der Behandlung mit antikoagulierenden Substanzen 845
P. Izarn Les accidents d'intolérance à l'héparine 847
P Matis Nebenwirkungen gerinnungshemmender Maßnahmen 853
G Thomascheck Nebenwirkungen der Heparine und Heparinoide 859
A. Studer, R. Engelberg und *L. O Randall* Zur Frage der Toxizität von Heparinoiden . 863
J. Lederle Beitrag zum uberraschenden Emboliétod bei kontrolliertem Prothrombinpotential 868

[illegible] Substanzen – Thérapie avec des substances fibrinolytiques – [illegible]
[illegible] 873

Z. Reiniš, J. Hrdbáné, R. Vaníček et *N. Mangakis*· Influence du dérivé de la dicoumarine sur l'athéromatose expérimentale 1146
Z. Reiniš· Traitement des thromboses artérielles et des embolies par pelentan 1150
F. Pratesi· Encadrement clinique-pathogénique de la thrombose des artères périphériques et son traitement par la voie intra-artérielle 1151
L. Mathieu, M. Remy, C. Pernot et *Yvonne Muller-Nordon*· Traitement par l'héparine intra-artérielle des thromboses artérielles des membres inférieurs 1154
R. Breda· Sur le traitement anticoagulant des thrombo-artériopathies oblitérantes chroniques des membres 1158
F. Kaindl· Unblutige Stopplokalisation und Kollateralenbeurteilung bei Arterienverschlussen 1162
D. Furtado et *Miranda Rodrigues*· Résultats comparatifs des thérapeutiques du ramollissement cérébral, par thrombose et par embolie 1164

XIV. Andere Krankheiten – Autres maladies – Other Diseases

O. Saubermann· Heparin und Dicumarine bei Thrombosen der Vena centralis retinae . . 1167
J. Laval: The Therapeutic Failure of Trypsin in Thrombosis of the Central Retinal Vein. 1171
R. P. Glover, B. Iaia, J. E. O'Neill and *O. H. Janton* Thrombo-Embolic Data in Mitral Stenosis Before and After surgery 1173
E. F. Bland, J. G. Scannell and *G. S. Myers.* Mitral Commissurotomy and Appendage Amputation for Recurring Embolism 1178
P. Broustet, H. Bricaud, R. Castaing et *P. Blanchot:* La réduction des fibrillations auriculaires sous protection d'anticoagulants 1181
W. Gundel, H. Schebitz und *H. Kohler.* Zur Frage der Ausschaltung des Herzens durch ein kunstliches Herz (Ausstellung) 1183
V. Schilling· Das Endothel(Retothel)-Phänomen der Endocarditis lenta 1187
Ch. E. Brambel and *W. D. Wise*· Anticoagulants in Trauma, Gangrenous Conditions an Frostbites 1192
W. M. Donner Neue Ergebnisse der kombinierten Behandlung mit Antikoagulantien und Rontgenstrahlen 1200
A. Naegeli Siderotherapia intravenosa inflammationis bei Erkrankungen der Gefäße (Ausstellung) 1205

Discussion during the visit of the Coagulation Laboratory of the Medical Department, University of Zurich (Kantonsspital), on Factor X and Hæmophilia. 1206

XV. Resolution

Vereinheitlichung der Nomenklatur der Blutgerinnungsfaktoren – Unification de la nomenclature des facteurs de la coagulation du sang – Creation of a Committee on the Nomenclature of Blood Clotting Factors 1208

XVI. Panel-Discussion

Gerinnungsphysiologen – Physiologistes de la coagulation sanguine – Physiologists of Blood Coagulation 1212
Internisten – Internistes – Internists 1231
Chirurgen und Gynäkologen – Chirurgiens et gynécologues – Surgeons and Gynecologists . 1244
Betrachtungen – Considérations – Considerations (*W. Loffler*) 1261
Schlußwort – Allocutions de clôture – Final remarks (*Th. Koller*) 1264

In Zeitschriften anlaßlich der Tagung erschienenen Arbeiten – Travaux publiés dans des périodiques médicaux à l'occasion de la Conference – Articles published in medical periodicals on the occasion of the Conference. 1266

Autoren – Auteurs – Authors 1268

Sachregister 1272

Index alphabétique 1287

Index 1302

A. Hauser und *R. Troster:* Thrombose-Embolie-Mortalität an der Universitätsfrauenklinik Basel 1933–1952 in zwei Zehnjahresgruppen (Gynäkologie und Geburtshilfe) (Ausstellung) 1015
A. Hauser, P. Erb, F. Lasagni und *H. Bossart:* Thrombose-Embolie-Morbidität an der Universitätsfrauenklinik Basel 1943–1952 in zwei Funfjahresgruppen (Gynäkologie und Geburtshilfe) (Ausstellung) 1017
H. Stamm, G. Rutishauser und *P. Waibel:* Vergleiche der Morbidität und Mortalität an thromboembolischen Erkrankungen auf intern-medizinischem, chirurgischem und [illegible] 1021
I[illegible] 1029
I[illegible]
wandel in der schweizerischen Wohnbevölkerung 1860–1953) (Ausstellung) 1034
H. Yagi: Thrombose und Embolie an der Universitätsfrauenklinik Okayama im Zeitraum 1934–1951 1038
A. Turunen und *P. Vara:* Thrombosen und Embolien an der Universitätsfrauenklinik Helsinki im Zeitraum 1935–1952 1041
F. X. Eisenreich: Die tödlichen Lungenembolien an der chirurgischen Klinik Gießen 1931 bis 1953 1047

XIII. Antikoagulantien bei Erkrankungen der Arterien – Anticoagulants au cours de maladies des artères – *Anticoagulants in Diseases of the Arteries*

1. Lipoidstoffwechsel und Heparin – Métabolisme des lipoïdes et héparine – Lipoid Metabolism and Heparin

J. W. Gofman: The Metabolism and Physical Chemistry of Lipoproteins, with Especial Reference to the Role of Heparin in Lipoprotein Metabolism 1053
H. Kaufmann: Recherches concernant l'action de l'héparine sur les lipides. 1062
S. H. Rinzler: Effect of Prolonged Heparin Administration on the Serum Lipoproteins. . 1066
E. Chargaff: Studies on Thromboplastic Proteins and Lipids 1071

2. Coronarerkrankungen – Maladies des coronaires – Coronary diseases

J. W. Gofman: The Nature of Coronary Artery Disease, with Reference to the Possible Role of Heparin in the Therapy of Arteriosclerosis and Hypertension 1072
J. Gibert-Queraltó, I. Balaguer-Vintro et *L. Grau-Codina:* Le lipidogramme de l'athérosclérose et ses modifications par l'héparine 1080
P. A. Owren: Long-Term Dicumarol Treatment in Cardiovascular Disease. Technic and Results 1085
M. McCall and *H. A. Sampson:* Some Clinical Observations in Acute Coronary Thrombosis with Myocardial Infarction 1095
P. Cahen et *S. Ithier:* Considérations sur la médication anticoagulante en pathologie cardio-vasculaire, spécialement dans les thromboses coronariennes 1098
W. T. Foley, I. S. Wright, Ellen McDevitt and *Cecil Symons:* A Study of 85 Patients on Long-Term Anticoagulant Therapy for One Year or More 1102
K. Biss: Subintimal Hemorrhage in Coronary Arteries in Cases Treated with Anticoagulants 1108
J. Dedichen: Long-Term Anticoagulant Therapy in Cardiovascular Disorders with Phenylindanedione 1112
J. W. Gofman: The Role of Lipoproteins in the Development of Coronary Heart Disease (Exhibition). 1115
P. Bernal et *P. Lévy:* Essais d'hibernation dans l'infarctus du myocarde 1117

3. Hypertonie und Krankheiten der peripheren Arterien – Hypertension et maladies des artères périphériques – Hypertonia and Diseases of the Peripheral Arteries

R. Keller: Die Heparinbehandlung der Hypertonie 1121
R. Keller: Die Heparinbehandlung der Hypertonie (Ausstellung) 1125
H. Sartorius: Zum Wirkungsmechanismus der Hypertoniebehandlung mit Heparin. . . 1130
A. Thurnherr und *W. Niederberger:* Zur Heparintherapie der Atherosklerose 1135
[illegible] 1140
[illegible]
1141

Eröffnung der Tagung – Ouverture de la Conférence
Opening of the Conference

Präsident Th. Koller, Basel (Schweiz)

Ordentlicher Professor für Geburtshilfe und Gynäkologie an der Universität Basel,
Direktor der Universitätsfrauenklinik und der geburtshilflich-gynäkologischen Poliklinik Basel

Es ist für mich eine große Ehre und Freude, die internationale Tagung über Thrombose und Embolie in Basel zu eröffnen.

Ich heiße die zahlreich erschienenen Biologen und Mediziner aus aller Welt herzlichst willkommen und danke den Vertretern der schweizerischen und kantonalen Behörden sowie den Repräsentanten wissenschaftlicher und medizinischer Institutionen und Vereinigungen für ihre Mithilfe bei den Vorbereitungen und ihre Anwesenheit bei der heutigen Eröffnungssitzung.

Wir begrüßen Sie alle herzlichst in der Schweiz und freuen uns, daß Sie in Basel, einer Stadt alter akademischer Tradition, zusammengekommen sind. Unsere Universität kann in einigen Jahren das Jubiläum ihres 500jährigen Bestehens feiern. Wir glauben, daß Tagungen, welche die Vertreter verschiedener theoretischer und klinischer Fachgebiete zur Zusammenarbeit über *ein* gemeinsames Thema zusammenrufen, eine Notwendigkeit geworden sind.

Wir wünschen, daß Sie durch diese Zusammenkunft der Biologen und Mediziner zahlreicher Länder eine wissenschaftliche Bereicherung erhalten und wichtige persönliche und freundschaftliche Beziehungen aufnehmen werden, und wir hoffen, daß die Vorträge und Diskussionen zur Förderung der Wissenschaft und zum Fortschritt medizinischer Forschung und ärztlicher Hilfe beitragen werden.

Ich übergebe das Wort an Herrn Generalsekretär PD. Dr. Merz, I. Oberarzt der Universitätsfrauenklinik Basel, zur Begrüßung der Gäste, der Tagungsteilnehmer und der Vertreter der Behörden und Fachgebiete.

Begrüßung – Bienvenue – Welcome

Secrétaire général W. R. Merz, Bâle (Suisse)

Privat-docent pour l'Obstétrique et la Gynécologie à l'Université de Bâle,
I. Chef de Clinique à la Clinique Universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique de Bâle

Qu'il me soit permis ici au nom du comité d'organisation de saluer officiellement et de les remercier de nous avoir fait l'honneur de venir:

M. le représentant du gouvernement de la Confédération Suisse, le Dr *Vollenweider*, Directeur du service fédéral de l'hygiène publique;

M. le représentant du gouvernement du Canton de Bâle-Ville, le Prof. *Tschudi*, vice-président du Conseil d'Etat,

Dear Dr. Merz,
Would you kindly extend my personal greetings to all members of your Conference and my regrets on not being able to be with you.
With best wishes and all good cheer for a stimulating and fruitful Conference
Cordially Yours
Karl Paul Link

Je suis sûr d'être l'interprète de chacun de vous en disant que les mots de M. le Prof. *Link* «All good cheers for a stimulating and fruitful Conference» expriment ce que nous souhaitons en ce moment.

M. le représentant de la Confédération Suisse, le Dr *Vollenweider*, Directeur du Service fédéral de l'hygiène publique, et M. le représentant du Canton de Bâle-Ville, le Prof. *Tschudi*, vice-président du Conseil d'Etat, saluent ensuite au nom de leur gouvernement respectif les membres de la conférence, puis M. le Prof. *Tsamboulas* apporte un message de l'Université d'Athènes.

Ansprache – Allocution – Address

N. Tsamboulas, Athen (Griechenland)

Es ist mir eine besondere Ehre und Freude, Ihnen die herzlichen Grüße der Universität Athen zu übermitteln.

Schon seit tausenden von Jahren wurde uns gelehrt, jedes Streben nach Geisteskultur und nach einer engeren Verknüpfung der menschlichen Beziehungen zu achten und zu ehren. Besonders aber haben uns die Götter durch Asklepios und die Menschen durch Hippokrates gelehrt, daß die Menschheit uns Ärzten ihr wertvollstes Gut, nämlich die Gesundheit, anvertraut.

Für die Bewahrung der Gesundheit der Menschen kämpfen die Ärzte der ganzen Welt einen gemeinsamen Kampf und sind über jeden errungenen Sieg der Medizin stolz. Jeder Olivenzweig, der einen solchen Sieg darstellt, schenkt den Ärzten neuen Mut, diesen Kampf weiterzuführen. Dieser edle Baum, mit dessen Zweigen die Kämpfer des Geistes gekrönt werden, wird hoffentlich nach unserem heutigen Kongreß mit neuen Blättern bereichert werden, und die Universität Athen zu Füßen der alten Akropolis wünscht den Priestern dieses neuen Asklepiostempels, daß sie auch diesmal stolz und befriedigt über ihr Streben in ihre Heimat zurückkehren.

M. le Dr *Hagemann*, président de la Curatelle de l'Université de Bâle;

M. le représentant du recteur de l'Université de Bâle, le Prof. *Gigon*, ancien recteur;

M. le Doyen de la Faculté de Médecine de Bâle, le Prof. *Wolf-Heidegger*;

les représentants de l'Académie suisse des Sciences médicales, de l'Association suisse des Médecins et de la Société des Médecins de Bâle;

les représentants des sociétés suisses de chirurgie, de gynécologie et d'obstétrique, de médecine interne, de pathologie, de physiologie et de pharmacologie.

Je salue en outre tout particulièrement et de tout cœur au nom du comité et en mon nom personnel les représentants de 41 nations, hommes et femmes de sciences et médecins de disciplines très différentes au nombre de passé 800, ce sont les représentants de

Algérie, Allemagne, Angleterre, Argentine, Autriche, qui est représentée officiellement par MM. les Prof. *Gotsch* et *Zacherl* de Vienne, Belgique, qui est représentée officiellement par M. le Prof. *Roskam* de Liège et M. le Dr *O. van Houtte* de Bruxelles, Canada, Chili, qui est représenté officiellement par M. le Prof. *Victor Aviles*, La Côte d'or, Danemark, Ecosse, Ecuador, qui est représenté officiellement par M. le Dr *Augusto Bonilla*, Egypte, Espagne, Etats-Unis, Finlande, France, Grèce, qui est représentée officiellement par MM. les Prof. *Nicolas Louros*, *Vlassios Vlassopoulos*, *Nicolas Tsamboulas*, *Hans Toul* et *Nicolas Christeas*, Hongrie, Les Indes, Indochine, qui est représentée officiellement par M. le Prof. *Sarwano*, Iran, Irlande, Israel, Italie, Japon, Liechtenstein, qui est représenté officiellement par M. le Dr *Hermann Walser*, Luxembourg, Mexique, Norvège, Pakistan, qui est représenté officiellement par le Colonel *Mahmud*, les Pays-Bas, Portugal, Siam, Suède, Tchécoslovaquie, Trieste, Turquie, l'Union Soviétique, qui est représentée officiellement par MM. les Prof. *Bielchapko*, *Syrovatko*, *Mechtcherov* et *Venediktor*, Yougoslavie, Suisse.

En outre l'Université d'Edimburgh se fait représenter par la Doctoresse *C. Burt*,
l'Université de Durham par M. le Prof. *Duguid*,
l'Université de Cambridge par MM. les Drs *Bell* et *Marks*,
l'Université de Bari par MM. les Prof. *Sebastioni* et *Simeone*,
la Société japonaise de gynécologie et d'obstétrique par M. le Prof. *Yagi*,
la Société italienne de gynécologie et d'obstétrique par M. le Prof. *Maurizio*,
et l'American College of Chest Physicians par M. le Dr *H. Hecht*.

Pour terminer je tiens encore à remercier chaleureusement tous les collaborateurs qui ont aidé directement ou indirectement à résoudre les problèmes que posait la mise sur pied de la Conférence. Je pense ici surtout à Mlles *Hertig* et *Probst*, secrétaires, à mes amis de Bâle, M. *Herzog*, le Dr *Stamm* et le Dr *Winkelmann*, auxquels la Conférence doit beaucoup. Je pense également à l'amabilité extrême avec laquelle les professeurs et docteurs suivants ont répondu à mes nombreuses lettres de ces deux dernières années demandant conseil et appui.

Prof. *Rehn*, Allemagne, Doz. *Deutsch*, Autriche; Prof. *Roskam*, Belgique, Prof. *Jaques*, Canada; Prof. *Hunter*, Ecosse, Prof. *Barker*, Prof. *Brinkhous*, Prof. *Gofman*, Prof. *Link*, Prof. *Seegers*, Prof. *Ungar*, Prof. *Wright*, Etats Unis d'Amérique; Prof. *Fontaine*, Prof. *Tournay*, France, Prof. *Maurizio*, Italie, Prof. *Owren*, Norvège; Prof. *Jorpes*, Suède, et tant d'autres.

Je regrette en outre l'absence de MM. les Prof. *d'Allaines*, *Link* et *Quick*, qui pour raison de santé se sont vus obligés de renoncer au dernier moment à être parmi nous et qui m'ont prié de vous transmettre tous leurs vœux. Je me permets de vous lire la lettre de M. le Prof. *Link*:

I. Physiologie und Pathophysiologie des Gerinnungsvorgangs
Physiologie et physiopathologie de la coagulation
Physiology and Pathophysiology of Coagulation

1. GESCHICHTLICHES – HISTORIQUE – HISTORY

One Hundred Years of Research on Blood Coagulation Leading to the Present Day Anticoagulant Therapy in Thrombosis

J. E. Jorpes

Chemistry Department II, Karolinska Institutet, Stockholm (Sweden)

The most outstanding event in the history of obstetrics, *Semmelweis'* discovery in 1847 of the cause of puerperal fever, took place only slightly more than a century ago. This also applies to *Virchow's* observation of 1846 that pulmonary emboli result from the detachment of blood clots from the peripheral veins. Practically all our knowledge of coagulation and thrombosis has been gained in the course of the past hundred years. This is an extremely short period of time if we consider that—according to *George Sarton*—as long ago as the sixth dynasty, in 2600 B. C., the Pharaoh's chief physician was experienced in "understanding the internal fluids".

Semmelweis and *Virchow* had one thing in common, their interest in puerperal fever. In his "Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin" of 1856, where *Virchow* devoted no less than 500 pages to the question of thrombosis and embolism, he gave the most gruesome descriptions of the post-mortem findings in cases of puerperal sepsis. Thrombosis and pulmonary embolism were very frequently the cause of death of these patients. *Virchow*, like *Semmelweis*, felt that steps must be taken to combat this disease. *Semmelweis* had a very personal reason for being interested in this question. The picture I present here (fig. 1) is not the Swedish nightingale Jenny Lind. It is the fiancée of *Semmelweis*. Anybody must agree with him that such a handsome creation must be kept alive and not be allowed to die of puerperal fever because—as *Semmelweis* used to say—of the ignorance of the professors of obstetrics It must be recalled that in those days one out of seven of the parturients at the Maternity Clinic in Vienna died of puerperal fever.

Semmelweis started to spread propaganda for his ideas, and *Virchow* began to study the [illegible]

ment of physiological and pathological chemistry. In 1854, he was fortunate to get the young *Felix Hoppe*, better known under the name of *Hoppe-Seyler*, as the first head of the new department. *Virchow* himself wrote extensively about the coagulation of the blood. The chapter of his "Gesammelte Abhandlungen" dealing with fibrin comprised no fewer

1831, and grew up with his ten brothers and sisters. In 1850, he entered the University of Dorpat, and passed his medical examinations there.

This university has a history marked by extraordinary vicissitudes, as has the city of Dorpat, the cultural centre of Esthonia. Indeed, the whole country has an exceedingly checkered past. It has been ruled in turn by Russia, Sweden, Germany, Denmark and Poland, according to the changes in the balance of power in the Baltic. During the seven-

Lutzen in 1632.

Many

E. von

anator

native Esthonian, remained at Dorpat.

After many years of study in Germany, *Schmidt* became a lecturer at Dorpat in 1862 and professor of physiology in 1869, a position which he held for 25 years. His scientific results were published in the doctor's treatises of his pupils. In all, there were about 50 such treatises, dealing mainly with the coagulation of the blood. They were summarized in two monographs, one of which, "Zur Blutlehre", was published in Leipzig in 1892, and the other, "Weitere Beiträge zur Blutlehre", posthumously in Wiesbaden in 1895. *Schmidt* died in 1894.

As is often the case in science, *Schmidt* did not accept the newest theories in his field. He disagreed with the view that calcium is necessary for coagulation, as was suggested by *Arthus* and *Pagès* in 1890. He published arguments against the statements of *Pekelharing* and of *Olof Hammarsten*, who held the same view as *Arthus*. According to *Schmidt*, fibrinogen is converted by thrombin into a soluble fibrin, which is then flocculated by any salt, in a similar way to the flocculation of heat-denaturated albumin by salts.

A definite answer to the question was given by *Hammarsten*, who showed that calcium is necessary in the first phase of coagulation, for the formation of thrombin, but is not necessary during the second phase. A few words may be said about *Olof Hammarsten*.

He was professor of physiological chemistry at the University of Uppsala between 1883 and 1905. His reputation was established by his comprehensive investigations of the bile acids in various animals, the enzyme rennin, and fibrinogen. In 1894, he discovered a pentose in the pancreas nucleoprotein, and in 1898, his pupil *Ivar Bang* isolated from this material guanylic acid, the first pure, thoroughly analyzed nucleic acid.

Hammarsten gained his greatest renown in physiological chemistry by his writings. In 1883, he published a textbook of physiological chemistry; the second edition appeared in 1889 and was translated into German, English, Italian and Russian In 1926, it went into the eleventh edition. *Hammarsten's* "Lehrbuch"—the so-called "big Hammarsten"—retained its place as the standard work on biochemistry far into the present century.

The scientific papers of *Olof Hammarsten* were voluminous. Between 1876 and 1883, he published four papers on fibrinogen and fibrin formation, each of them consisting of no less than 50 to 130 pages. A possible reason for their length may be that, in those days, the editors of the scientific journals used to pay for the contributions.

The laboratory at Uppsala was very poorly staffed, and *Hammarsten* made all his ex-



Fig. 1. The fiancée of Semmelweis.



Fig. 2 Alexander Schmidt.

than 90 pages, and *in 1847 he introduced the term fibrinogen.* Our main conceptions of the enzymatic nature of coagulation are based on the investigations made in *Virchow's* laboratory.

It was *Alexander Schmidt*, a pupil of *Hoppe-Seyler*, who—during his stay at *Virchow's* Institute—provided us with a theory of coagulation which, *mutatis mutandis*, is still valid. According to this theory, first published in 1861 and now called the classical theory, the coagulation proceeds in two phases. In the first phase the active enzyme thrombin is formed from an inactive precursor, prothrombin, present in the blood plasma, by means of activating zymoplastic substances derived from the white corpuscles and from the tissues. In the second phase the thrombin causes an enzymatic denaturation of the soluble protein fibrinogen. Although thrombocytes were unknown at the time, this conception of coagulation differs little from that held at present. During the 30 years following this publication, *Schmidt* continued the study of the coagulation system which he had started under *Hoppe-Seyler.*

Since *Alexander Schmidt* (fig 2) is very little known, even to "coagulationists", I shall give a brief account of his life and activities.

He belonged to an old German family. Early in the eighteenth century, the Prince Elector—later King Frederick Wilhelm I of Prussia—created the Prussian system of military drill, denoted by Voltaire as Bulgarian drill. Johann Heinrich Schmidt, a young candidate for Holy Orders, found it expedient to escape from a small village in East Prussia to the Russian side of the border, in order to avoid being called to the colours. He was received by his fellow believers on the island of Ösel in the Baltic, and earned his living by preaching the Gospel (this was at a time when priests could take refuge in Russia!). His descendants followed the same vocation and one of his grandsons, Alexander, was Vicar of the island of Moon with Ösel as an annex. Here his son Alexander was born in

1831, and grew up with his ten brothers and sisters. In 1850, he entered the University of Dorpat, and passed his medical examinations there.

This university has a history marked by extraordinary vicissitudes, as has the city of Dorpat, the cultural centre of Esthonia. Indeed, the whole country has an exceedingly checkered past. It has been ruled in turn by Russia, Sweden, Germany, Denmark and Poland, according to the changes in the balance of power in the Baltic. During the seventeenth century, the country belonged to Sweden. As a memorial of Swedish rule, Esthonia has a university at Dorpat. Its charter of foundation was signed by King Gustavus Adolphus at his camp at Nuremberg during the 30 Years' War, a few months before his death at Lützen in 1632.

In 1802, Czar Alexander revived the university of Dorpat, mainly with the help of German scholars. During the subsequent 90 years, the university, particularly the medical faculty, was almost exclusively German, although physicians were trained for service in Russia. Many famous Germans began their career as teachers there. Among them were the surgeon *E. von Bergmann*, the chemist *Wilhelm Ostwald*, the pharmacologist *O. Schmiedeberg*, the anatomist *Rauber*, and the psychiatrist *Ernst Kraepelin* *Alexander Schmidt*, who was a native Esthonian, remained at Dorpat.

After many years of study in Germany, *Schmidt* became a lecturer at Dorpat in 1862 and professor of physiology in 1869, a position which he held for 25 years. His scientific results were published in the doctor's treatises of his pupils. In all, there were about 50 such treatises, dealing mainly with the coagulation of the blood. They were summarized in two monographs, one of which, "Zur Blutlehre", was published in Leipzig in 1892, and the other, "Weitere Beiträge zur Blutlehre", posthumously in Wiesbaden in 1895. *Schmidt* died in 1894.

As is often the case in science, *Schmidt* did not accept the newest theories in his field. He disagreed with the view that calcium is necessary for coagulation, as was suggested by *Arthus* and *Pagès* in 1890. He published arguments against the statements of *Pekelharing* and of *Olof Hammarsten*, who held the same view as *Arthus*. According to *Schmidt*, fibrinogen is converted by thrombin into a soluble fibrin, which is then flocculated by any salt, in a similar way to the flocculation of heat-denaturated albumin by salts.

A definite answer to the question was given by *Hammarsten*, who showed that calcium is necessary in the first phase of coagulation, for the formation of thrombin, but is not necessary during the second phase. A few words may be said about *Olof Hammarsten*.

He was professor of physiological chemistry at the University of Uppsala between 1883 and 1905. His reputation was established by his comprehensive investigations of the bile acids in various animals, the enzyme rennin, and fibrinogen. In 1894, he discovered a [illegible] *Bang* isolated from this [illegible] c acid.

[illegible] istry by his writings. In 1883, he published a textbook of physiological chemistry; the second edition appeared in 1889 and was translated into German, English, Italian and Russian. In 1926, it went into the eleventh edition. *Hammarsten's* "Lehrbuch"—the so-called "big Hammarsten"—retained its place as the standard work on biochemistry far into the present century.

The scientific papers of *Olof Hammarsten* were voluminous. Between 1876 and 1883, he published four papers on fibrinogen and fibrin formation, each of them consisting of no less than 50 to 130 pages. A possible reason for their length may be that, in those days, the editors of the scientific journals used to pay for the contributions.

The laboratory at Uppsala was very poorly staffed, and *Hammarsten* made all his ex-



Fig 1. The fiancée of Semmelweis.



Fig. 2. Alexander Schmidt.

than 90 pages, and *in 1847 he introduced the term fibrinogen*. Our main conceptions of the enzymatic nature of coagulation are based on the investigations made in *Virchow's* laboratory.

It was *Alexander Schmidt*, a pupil of *Hoppe-Seyler*, who—during his stay at *Virchow's* Institute—provided us with a theory of coagulation which, *mutatis mutandis*, is still valid. According to this theory, first published in 1861 and now called the classical theory, the coagulation proceeds in two phases. In the first phase the active enzyme thrombin is formed from an inactive precursor, prothrombin, present in the blood plasma, by means of activating zymoplastic substances derived from the white corpuscles and from the tissues. In the second phase the thrombin causes an enzymatic denaturation of the soluble protein fibrinogen. *Although thrombocytes were unknown at the time, this conception* of coagulation differs little from that held at present. During the 30 years following this publication, *Schmidt* continued the study of the coagulation system which he had started under *Hoppe-Seyler*.

Since *Alexander Schmidt* (fig 2) is very little known, even to "coagulationists", I shall give *a brief account of his life and activities.*

He belonged to an old German family. Early in the eighteenth century, the Prince Elector—later King Frederick Wilhelm I of Prussia—created the Prussian system of military drill, denoted by Voltaire as Bulgarian drill. Johann Heinrich Schmidt, a young candidate for Holy Orders, found it expedient to escape from a small village in East Prussia to the Russian side of the border, in order to avoid being called to the colours. He was received by his fellow believers on the island of Ösel in the Baltic, and earned his living by preaching the Gospel (this was at a time when priests could take refuge in Russia!) His descendants followed the same vocation and one of his grandsons, Alexander, was Vicar of the island of Moon with Ösel as an annex. Here his son Alexander was born in

1831, and grew up with his ten brothers and sisters. In 1850, he entered the University of Dorpat, and passed his medical examinations there.

This university has a history marked by extraordinary vicissitudes, as has the city of Dorpat, the cultural centre of Esthonia. Indeed, the whole country has an exceedingly checkered past. It has been ruled in turn by Russia, Sweden, Germany, Denmark and Poland, according to the changes in the balance of power in the Baltic. During the seventeenth century, the country belonged to Sweden. As a memorial of Swedish rule, Esthonia has a university at Dorpat. Its charter of foundation was signed by King Gustavus Adolphus at his camp at Nuremberg during the 30 Years' War, a few months before his death at Lützen in 1632.

In 1802, Czar Alexander revived the university of Dorpat, mainly with the help of German scholars. During the subsequent 90 years, the university, particularly the medical faculty, was almost exclusively German, although physicians were trained for service in Russia. Many famous Germans began their career as teachers there. Among them were the surgeon *E. von Bergmann*, the chemist *Wilhelm Ostwald*, the pharmacologist *O. Schmiedeberg*, the anatomist *Rauber*, and the psychiatrist *Ernst Kraepelin*. *Alexander Schmidt*, who was a native Esthonian, remained at Dorpat.

After many years of study in Germany, *Schmidt* became a lecturer at Dorpat in 1862 and professor of physiology in 1869, a position which he held for 25 years. His scientific results were published in the doctor's treatises of his pupils. In all, there were about 50 such treatises, dealing mainly with the coagulation of the blood. They were summarized in two monographs, one of which, "Zur Blutlehre", was published in Leipzig in 1892, and the other, "Weitere Beiträge zur Blutlehre", posthumously in Wiesbaden in 1895. *Schmidt* died in 1894.

As is often the case in science, *Schmidt* did not accept the newest theories in his field. He disagreed with the view that calcium is necessary for coagulation, as was suggested by *Arthus* and *Pagès* in 1890. He published arguments against the statements of *Pekelharing* and of *Olof Hammarsten*, who held the same view as *Arthus*. According to *Schmidt*, fibrinogen is converted by thrombin into a soluble fibrin, which is then flocculated by any salt, in a similar way to the flocculation of heat-denaturated albumin by salts.

A definite answer to the question was given by *Hammarsten*, who showed that calcium is necessary in the first phase of coagulation, for the formation of thrombin, but is not necessary during the second phase. A few words may be said about *Olof Hammarsten*.

He was professor of physiological chemistry at the University of Uppsala between 1883 and 1905. His reputation was established by his comprehensive investigations of the bile acids in various animals, the enzyme rennin, and fibrinogen. In 1894, he discovered a pentose in the [illegible] *Bang* isolated from this [illegible] c acid. [illegible] istry by his writings. In 1883, he published a textbook of physiological chemistry [illegible] 1889 and was translated into German, [illegible] the eleventh edition. *Hammarsten's* "[illegible] tained its place as the standard work on biochemistry far into the present century.

The scientific papers of *Olof Hammarsten* were voluminous. Between 1876 and 1883, he published four papers on fibrinogen and fibrin formation, each of them consisting of no less than 50 to 130 pages. A possible reason for their length may be that, in those days, the editors of the scientific journals used to pay for the contributions.

The laboratory at Uppsala was very poorly staffed, and *Hammarsten* made all his ex-



Fig. 3. The three emeritus professors, Olof Hammarsten (to the right), Sven G. Hedin and Carl Thore Mörner of the Medico-chemical Institute of the University of Uppsala in 1930. Standing, the newly appointed professor Gunnar Blix.

periments alone, without the help of assistants or laboratory technicians. Only one factor was particularly favourable for his studies of the blood; this was the low outdoor temperature in Scandinavia during the winter.

Hammarsten retired from his professorship in 1905, but continued his activities with unimpaired vitality until shortly before his death in 1932, at the age of 91.

About 1930, the Institute of Medical Chemistry in Uppsala had three emeritus professors at work in the laboratory. namely, *Hammarsten*, *Hedin* and *Carl Thore Mörner* (fig. 3) *Hammarsten* was 89 years old, *Hedin* 71 and *Mörner* 66. It would seem that the cold climate of Scandinavia preserves not only coagulation enzymes, but professors of biochemistry as well!

Many attempts have been made, even fairly recently, to question the importance of calcium for coagulation, but none of them have met with success. Workers like *John Mellanby*, *William Howell* and, lately, *Edgar Wöhlisch* have definitely established the indispensability of calcium.

During the first decade of the present century, the theoretical conceptions of coagulation were thoroughly debated by such authorities as *Nolf* and *Bordet* in Belgium, and *Spiro* in Basle, *Fuld* and *Morawitz* in Germany, the three last-mentioned being pupils of *Franz Hofmeister* in Strasburg. They did not change very much of the original coagulation theory of *Alexander Schmidt*.

The most productive field was opened up by the study of the thromboplastic substance discussed by *Schmidt*. In 1909, the French authors *Le Sourd* and *Pagniez* demonstrated that this coagulation accelerator originates in the thrombocytes and not in the leucocytes.



Fig. 4. The Iowa group around H. P. Smith in the nineteen-thirties.

The thromboplastic substance was given the name *thrombokinase* by *Morawitz* in 1905. He thus drew a parallelism between it and enterokinase, the first enzyme activator discovered and described by the school of *Pavlov* in Russia in 1892.

Contrary to *Schmidt*, who considered the thromboplastic substance to be thermostable and soluble in alcohol, *Morawitz, Fuld* and *Spiro* found thrombokinase to be thermolabile and extractable with water. The subsequent study of the highly active thromboplastin—as it is called by American authors—extracted from organs with water is of minor interest in this connexion.

In 1910, *E. Freund* in Austria demonstrated that lipids such as lecithin have a thromboplastic action. This study was continued by *Zak* in Vienna, *Bordet* in Brussels, and *Howell* at Johns Hopkins in Baltimore. They found thromboplastin to be soluble in lipid solvents. *Howell* localized the thromboplastic activity to the cephalin fraction of the phosphatides. When he and one of his co-workers, a medical student named *Jay McLean*, were trying in 1916 to isolate the thromboplastic cephalin from various organs, they discovered an anticoagulant principle and, due to its abundance in the liver, *Howell* called the new anticoagulant heparin. Thus, the studies on blood coagulation undertaken in the New World were initiated by *Howell*. He performed an exceedingly important task, and from then on interest became focused on the work done on the other side of the Atlantic. I shall return to *Howell's* own contributions a little later.

In the U.S.A., *H. P. Smith* built up the Iowa school (fig. 4), collecting around him a group of young workers who subsequently became distinguished physiologists and pathologists. In his studies on coagulation *Smith* introduced the principle of using components as pure as possible and of working on a quantitative basis. This proved to be extremely valuable not only for the physiology of coagulation, but for medicine as well. When *Dam* in Denmark and *Almquist* in California discovered vitamin K in the nineteen-thirties, this new vitamin was found to have a specific effect on the production of prothrombin. This



Fig. 5. W. H. Howell.



Fig 6. Jay McLean.

discovery could scarcely have been made so useful for medicine without the quantitative methods of estimating prothrombin, developed by *Smith* and his co-workers, and by *Armandus Quick* in Milwaukee.

Let us now return to *Howell* (fig. 5) and his discovery of heparin. He purified and analyzed the new natural anticoagulant, the first to be isolated from warm-blooded animals, and published in 1922, 1924 and 1928 papers about its chemistry and mechanism of action. He discovered not only heparin but also a co-factor in the plasma, which strongly enhances the anticoagulant activity.

His co-worker *Jay McLean* (fig. 6), then a young student, went to France to join the allied forces in World War I. On his return, he found no possibility of resuming research in physiology. He practised medicine for many years in Columbus, Ohio, and is at present working at the Savannah Tumor Clinic in Savannah, Georgia.

Although *Howell* was well aware of the therapeutic possibilities of such a natural anticoagulant as heparin, he did not succeed in making the substance available in sufficient quantities for clinical use. The time was not yet ripe. Thus, the early history of heparin resembled that of insulin. The existence of both had been known for a long time, but they continued to be merely theoretical tools in the discussions of the physiologists.

As long ago as 1909, *J. de Meyer* gave the name of insulin to the hormone of the islets of Langerhans, and the same name was put forward independently by *Sharpey-Schafer* in England in 1916 Yet it was not until 1921 that the substance was extracted from the

possible to follow the blood sugar level in animals, nor could proper therapeutic use have



Fig. 7. Paul Morawitz.

been made of insulin. Moreover, the purification of insulin by means of isoelectric precipitations could not have been performed earlier, owing to our lack of knowledge of the physicochemical properties of the proteins. By 1921, all these data were at hand, and enabled *Banting* and *Best* to extract and purify insulin.

The conditions were similar as far as heparin is concerned. Twenty years elapsed between its discovery and the time at which it could first be used for clinical purposes. Once again, the decisive initiative was taken at the Department of Physiology of the University of Toronto, now under the direction of *Charles Best.* He and his co-workers, *Scott* and *Charles*, succeeded in 1933 in extracting heparin on a large scale directly from the liver and lungs of animals Their technique is still used routinely by all manufacturers of heparin

The development of new microchemical methods for the quantitative determination of amino sugars and uronic acids was instrumental in the final elucidation, in 1935, of the chemical nature of heparin. In 1933, *Lison* in Belgium found that the metachromatic staining is due to the presence of chondroitin sulphuric acid. This observation enabled us in Sweden, two years later, to localize the mast cells of Ehrlich as the site of formation of heparin.

Thus, the progress in this field has been entirely dependent on the development of the basic sciences, in this case physiology and biological chemistry. Now that insulin and heparin rank among the foremost of our therapeutic agents, the debt of medicine to these basic sciences must be duly recognized.

Before his death in 1915, *Howell* had the satisfaction of seeing his discovery take a valuable place in practical medicine. He was kept constantly informed of the progress of the clinical experiments with heparin in thrombosis, carried out by *Crafoord*, *Bauer* and others in Sweden, and by *Gordon Murray* in Toronto.

As a background to the discussion which will take place in the next few days, I should like to refer to the situation at the time when heparin became available. It is most clearly illustrated by the report from the congress of the Deutsche Gesellschaft für Kreislaufforschung in 1934, the year before the isolation of pure heparin.

Paul Morawitz (fig. 7), the grand old man of German medicine, whose interest in the coagulation of the blood dated back 30 years, made the following statement. "Even today, it is still a thankless task to discuss the problem of thrombosis. On the sickbed, thrombosis has lost none of its danger; it is still a fearsome disease, a frightening spectre to the surgeon and the physician. We still seek vaguely hither and thither for prophylactic and therapeutic measures." He referred to all the attempts made in vain to check the progress of the thrombo-embolic disease, and could see no way out, "unless we are able to influence not only the mechanical factors, but also the fundamental processes of the blood which induce coagulation and thrombosis".

It is extremely interesting to note that *Morawitz* then followed the same chemical line of thought as did *Virchow* when he started his chemical studies on the mechanism of coagulation. *Morawitz* continued: "We must frankly admit that we are almost as helpless as we were fifty years ago. In spite of numerous suggestions, we have at present no reliable means for the prevention and treatment of thrombosis. Theoretically, it would seem advantageous if thrombosis is imminent to check the clotting of the blood. Thus *Aschoff* prevented the agglutination of thrombocytes and the thrombus formation by making the blood incoagulable. So far, however, we have not succeeded in finding a suitable anticoagulant. Heparin is too expensive, germanin too toxic and hirudin is both."

Morawitz thus deplored the lack of any reliable anticoagulant. In summing up the possibilities of influencing the thrombosis, he then suggested another approach to the problem. He proposed that it might be possible to obtain favourable results if an agent could be found which caused a mild, harmless impairment of liver function, thus inhibiting the production of prothrombin and possibly also of fibrinogen, but without causing irreparable damage to the liver, as is the case in chloroform poisoning.

Both suggestions of *Morawitz* for the future treatment of the thrombo-embolic disease have been successfully put into practice. Heparin has been made available, and the active agent making the blood incoagulable in the sweet clover disease, which was isolated, analyzed and synthesized by *Karl Paul Link* in Wisconsin slightly more than ten years ago, has been found to eliminate specifically the prothrombin production of the liver. Herewith begins a new chapter in the history of thrombo-embolic disease, a chapter to which the first international conference on thrombosis and embolism is devoted.

2. GERINNUNG UND GERINNUNGSFAKTOREN
COAGULATION ET FACTEURS DE LA COAGULATION
BLOOD CLOTTING AND BLOOD CLOTTING FACTORS

Nature of the Blood Coagulation Mechanisms

W. H. Seegers

Department of Physiology and Pharmacology, Wayne University College of Medicine, Detroit (Michigan, U.S.A.)[1]

Pavlov's view of complex phenomena was that "the simple and elementary is always conceivable without the complex, whereas the complex cannot be conceived of without the elementary". To use this viewpoint with the desire for understanding the chemistry of blood coagulation one can attempt to obtain the several components in purified form. Variables are then reduced to a minimum. Prothrombin appeared to be one of the key substances in the chemical mechanisms of blood coagulation and a most valuable substance to have in purified form. The task of devising methods for obtaining it was considerably greater than anticipated, but now there is opportunity to study the product rather than a means of production (36, 37, 39, 56, 46, 47, 50). Today I would like to give a brief summary of the unique position of prothrombin in the blood coagulation mechanisms. My remarks are devoted to the viewpoint of the experimentalist. I shall, however, assume the license of dispensing with descriptions of technique and experimental design. Such information is covered elsewhere. First, some of the physical chemical properties of purified prothrombin are reviewed. Second, the function of platelets in the activation of purified prothrombin is considered. The third category of my remarks relates to antithrombin. Some clarification of the complex antithrombin phenomena now seems possible and an outline of the nature of these complex phenomena will be attempted. With the presentation of this communication I recognize and acknowledge most gratefully the help of my fine collaborators[2]. They have been most kind in supporting my wish to select freely from our material including the most recent developments

It has become traditional to use diagrams that commit themselves to a central nucleus of ideas that serve as a point of departure. In our laboratory we have used a very simple one that is actually an adaptation of the ideas of *Morawitz*. It is given below. It is already

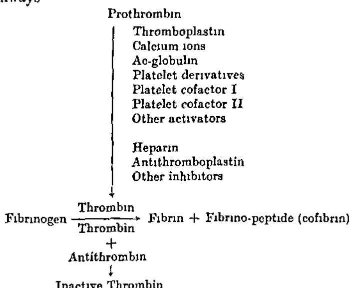
[1] This work was supported by grants from the Michigan Heart Association, the National Heart Institute (H-1467) of the National Institutes of Health, Public Health Service. Funds for Research Fellowships in Physiology were provided by Parke, Davis and Company.

[2] *Robert I. McClaughry* made most helpful suggestions about details in the manuscript. Some unpublished data obtained in cooperation with *David F. Waugh* and *François Lamy* of the Massachusetts

plasma. *Kent D. Miller* contributed to the antithrombin work and the fractionation of citrate thrombin. *Walter Levine* performed the experiments which demonstrated the inhibition of threone activity with

spent his summer vacations from medical school studying the histamine and antihistamine reactions.

a half-dozen years old and from time to time has been modified by the addition of another word (43). We have found it to be of great value in our work. Its flexibility is most easily appreciated when it is clearly seen that there is more than one way in which these complex chemical interactions may spend themselves. These are dynamic mechanisms and are most profitably considered with respect to their broad meanings in the field of biology. This diagram has four main divisions: 1. It states that thrombin may arise from prothrombin alone in association with a large number of catalysts. 2. This may occur provided such reactions are not inhibited by one of several inhibitors. 3. Thrombin may interact with fibrinogen to yield activated fibrinogen and other derivatives. 4. Thrombin is disposed of by antithrombin reactions. This diagram also implies an important principle, namely, that the formation of thrombin may occur in a large variety of ways, that it may be inhibited by several mechanisms, and that inactivation of thrombin follows several pathways.



In the electrophoresis apparatus (27, 38) purified prothrombin preparations often give patterns that correspond closely to that expected with homogeneous material (fig. 1). However, extraneous material invariably seems to be present. The significance of that fact is not clear, but its existence may be on the basis that derivatives of prothrombin are formed. Usually prothrombin activity is loss

Lamy and *Waugh* (24) have examined many of our prothrombin preparations with the ultracentrifuge and have found them to be remarkably homogeneous. They have determined that the sedimentation constant is 4.6, the diffusion constant 6.24×10^{-7} cm²/sec; the intrinsic viscosity 0.041, the partial specific volume 0.70. The molecular weight is 62,700. These values for the physical chemical characteristics of prothrombin are much like those given in the literature for serum albumin. Attention has been given to the significance of materials present in quantities so small that current instrumental



Fig. 1. Electrophoresis pattern of purified bovine prothrombin preparation.

that of serum albumin even though the two proteins are closely related with respect to their physical chemical characteristics. Analysis of our product does not confirm a report in the literature (35) that heparin is an integral part of the prothrombin molecule. It may be recalled that some theories and viewpoints did not regard prothrombin as a distinct entity (32, 33, 34). The repeated isolation of material with reproducible physical-chemical characteristics, and of known chemical composition makes it possible to consider prothrombin on a molecular basis. With this idea we can construct a useful and well defined concept of the blood clotting mechanisms.

At the beginning of our studies on purified prothrombin it was possible to demonstrate that thrombin activity may arise from prothrombin alone (12). In 25% sodium citrate solution prothrombin undergoes a remarkable series of changes and thrombin activity appears. First, at least one derivative of prothrombin is formed that does not respond to the usual biological activators (27, 41). At the same time much of the carbohydrate and nitrogen of prothrombin becomes soluble in trichloroacetic acid (25). Thrombin activity then accumulates by autocatalysis. These events represent the degradation of the molecule, and upon examination in the ultracentrifuge particles of several sizes are indicated (24). Several components are also indicated by electrophoresis, and fractionation experiments For example, fractionation work yields thrombin possessing much less carbohydrate than the original prothrombin, and of most remarkable potency. In fact, one wonders how far it is possible to proceed with the removal of portions of the molecule and still retain this reactive group in a functional capacity. The formation of thrombin can be inhibited by 3,4,4'-triaminodiphenyl sulfone (fig. 2) This inhibitor does not prevent the formation of the prothrombin derivative(s). It interrupts the interaction just prior to the stages where thrombin is formed. It has also been determined that soy bean trypsin inhibitor acts in a manner analogous to 3,4,4'-triaminodiphenyl sulfone (11). This represents an extraordinary discovery since it has the connotation of general implications in biology It is possible to choose between a simple protein or an organic compound of known structure and obtain inhibition of protein interactions Heretofore, it has not generally been considered that simple organic compounds may substitute for protein. Later we shall see another instance where that may be done.

Upon considering the role of platelets in the activation of prothrombin some general remarks are first made for purposes of orientation It has already been mentioned that the purified prothrombin preparations contain at least 0 2% of Ac-globulin. In the discussion to follow it is implied that this material is with the purified prothrombin even though that is not expressly stated in each instance. It is known that the results are entirely different if this Ac-globulin is removed. Likewise calcium in optimum concentration is assumed to be a part of the experiments even though that is not stated in each instance

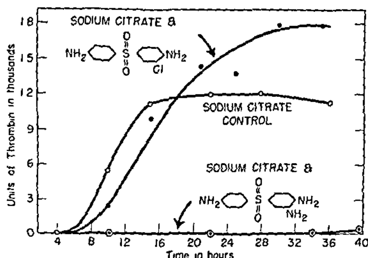


Fig. 2. Purified prothrombin becomes activated in 25% sodium citrate solution These interactions can be accelerated or inhibited by certain organic compounds Soy bean trypsin inhibitor also inhibits the formation of thrombin.

With regard to the platelets it has been demonstrated that four of their properties are associated with different platelet factors; namely, the accelerator, fibrinoplastic, thromboplastic, and antiheparin activity (10 9, 21, 12) Platelet factor 1 has functional properties most nearly like that of Ac-globulin (60). Platelet factor 2 facilitates the interaction of thrombin and fibrinogen (60). Platelet factor 3 functions with a plasma factor and together they can replace thromboplastin in the activation of purified prothrombin Platelet factor 3 was first referred to by *van Creveld* and *Paulssen* (9), who showed that this factor functions with the antihemophilia factor We have been able to confirm their work, but add the observation that the antiheparin factor is distinctly different from platelet factor 3. The antiheparin activity is designated platelet factor 4 We have developed methods for the production of bovine platelets, and have no difficulty in obtaining 4 to 5 g of dry platelets in one day of work

At least two platelet cofactors are found in plasma and we refer to them with Roman numerals Platelet cofactor I is synonymous with antihemophilia factor, and, platelet cofactor II is synonymous with plasma thromboplastin component or PTC of *Aggeler* and associates (1, 2). A summary of these viewpoints is presented with table 1.

If an attempt is made to activate prothrombin with calcium and platelet extracts alone very little thrombin is formed, but that may vary somewhat from one experiment to an-

Table 1
Classification of platelet and plasma cofactors

Platelet factor 1:	Accelerator factor (platelet-AcG)
Platelet factor 2·	Fibrinoplastic factor (thrombin-fibrinogen)
Platelet factor 3·	Threone component (thromboplastin factor)
Platelet factor 4·	Antiheparin factor
Platelet cofactor I:	Threone component (antihemophilia factor)
Platelet cofactor II:	PTC (plasma thromboplastin component)

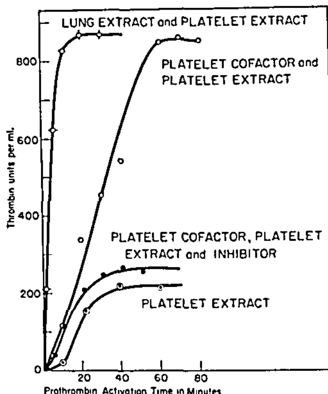


Fig. 3. Platelet extract and calcium give a limited yield of thrombin. By adding a partially purified preparation of platelet cofactor I or lung extract thromboplastin the maximum yield of thrombin is obtained.

other (fig. 3) It is, however, interesting that the prothrombin activity which does not become thrombin is lost. A derivative of prothrombin is formed which is not thrombin. In this connection it may be mentioned that several non-thrombin derivatives of prothrombin have been obtained in our laboratory (45, 28). It is rather astonishing to realize that the popular view is that all available prothrombin becomes thrombin during the clotting of blood. By searching the literature one finds that there is no general experimental support for this assumption. It is quite possible that a considerable portion of prothrombin transforms to derivatives that are not thrombin. These could have important functions. For example, it is most helpful in our work to consider the possibility that factor VII may be a derivative of prothrombin.

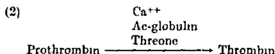
In order to study what occurs when other substances are added to mixtures of prothrombin and platelet extracts a standardized procedure was adopted (18). A 3000 unit solution of purified prothrombin is mixed with a strong solution of platelet extract and calcium The unknown is added to this mixture. From time to time samples of materials are taken for quantitative thrombin analysis. With the data so obtained it is possible to plot curves which indicate the quantity of thrombin in solution at any time. As a general rule, the interactions have been followed for one hour. If the unknown material is plasma, antithrombin-III is removed with ether, and the plasma is diluted 1·12. The reaction tube in the assay contains·

a) Purified prothrombin (about 3000 units per ml): 1 00 ml.
b) Platelet extract. 0.50 ml.
c) $CaCl_2$ (0 153M) (in imidazole buffer)· 0 50 ml.
d) The unknown (such as plasma, diluted plasma or serum). 1.00 ml.

Our platelet cofactor I preparations are obtained from plasma with the use of the methods described by *Laki* and *Lorand* (26) or by modifications of these methods. This involves adsorption of the active material on kaolin. Together with platelet extract and calcium the conversion of prothrombin to thrombin is equal to that obtained with platelets and lung extract thromboplastin (fig. 3). During the early activation phases the generation of thrombin is slow with platelet cofactor I. The addition of a small amount of thrombin eliminates this lag phase (30). As mentioned before Ac-globulin is important in these interactions, and we believe that thrombin eliminates the lag phase on the basis of changing plasma Ac-globulin to serum Ac-globulin.

The combination of platelet cofactor I and platelet extract gives almost the equivalent of thromboplastin and there is a natural tendency to refer to this as plasma thromboplastin activity. That nomenclature is, however, inadequate in many respects, and we are proposing that the term threone be used to refer to the activity arising from the combination of platelet extract and platelet cofactor I. More particularly, threone refers to the activity existing in the combination of platelet cofactor I and factor 3 of platelets. This may be represented by the following equations:

(1) Platelet factor 3 + Platelet cofactor I = Threone



Threone activity could be inhibited with an extract prepared from plasma or from serum These extracts are very crude inasmuch as the plasma or serum is simply shaken with ether. The ether is evaporated and the material is dispersed in aqueous solutions with the aid of an ultrasonic generator (20). We thus see that platelet cofactor I, which we believe corresponds to the antihemophilic factor, can be prevented from functioning by lipid materials (fig. 3). The inhibitor in these extracts most likely corresponds to the antithromboplastin described by *Tocantins* (52, 53)

Threone activity is not only inhibited by lipid materials; it can also be inhibited in association with some carbohydrates. Under certain restricted conditions it was seen at the Walter Reed Hospital in Washington (7) that a bleeding tendency developed sometimes after dextran was given intravenously in massive quantities. In our attempt to try and relate the observations made in Washington to what might be occurring with the blood *coagulation mechanisms we found that dextran inhibits threone activity. If one increases the dextran concentration in a reaction mixture containing prothrombin*, a purified platelet cofactor I preparation and platelet extract the generation of thrombin is progressively less with the higher dextran concentrations. Quite possibly several carbohydrates may react in this way for we have found already another that is also an inhibitor It might be remarked incidentally that the amount of dextran required is quite large and that this finding may have no important bearing on its use as a plasma volume expander.

Fig 4 also illustrates the principles that can be applied for the quantitative determination of inhibitors of platelet cofactor I The amount of thrombin which is produced is inversely proportional to the quantity of inhibitor added to the reaction mixture. Extensive studies of the interrelationships concerned here also indicate the way in which it is possible to make a quantitative determination of platelet factor 3 and of platelet cofactor I itself. When no inhibitor is present the conditions can be arranged in such a way that the amount of thrombin formed is directly proportional to the concentration of platelet cofactor I.

All that is necessary is to have the platelet material in large excess. Contrawise the concentration of platelet cofactor I may be in the reaction mixture in large excess and then the conditions are suitable for the assay of the material in platelets. Under such conditions the amount of thrombin formed is directly proportional to the quantity of platelet factor 3 in the reaction mixture. Purified prothrombin is thus a useful substrate for the quantitative assay of a platelet factor as well as for the assay of platelet cofactors.

We must also consider that there is more than one platelet cofactor in plasma. The platelet cofactor activity of plasma is not the same as the platelet cofactor activity of serum. We uphold the conclusion of *Brinkhous* (11) and associates that platelet cofactor I is not found in serum. In our assay procedure serum does, however, possess much cofactor activity. This activity can be removed by adsorbing on barium carbonate. Evidently this adsorption removes a platelet cofactor different from platelet cofactor I and we refer to it as platelet cofactor II. *Aggeler* and associates (1, 2) have shown that plasma thromboplastin component is found in serum and that it is adsorbed on barium sulphate. Accordingly, we believe that the cofactor activity which is found in serum by our method is the plasma thromboplastin component and would, therefore, also correspond to the factor related to Christmas disease by *Biggs* and coworkers (4, 5). To make a quantitative determination of platelet cofactor II concentration serum is used because it does not contain cofactor I activity. To make a quantitative determination of platelet cofactor I barium carbonate adsorbed plasma may be used The barium carbonate adsorbs cofactor II and leaves cofactor

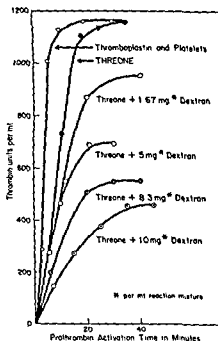


Fig 4

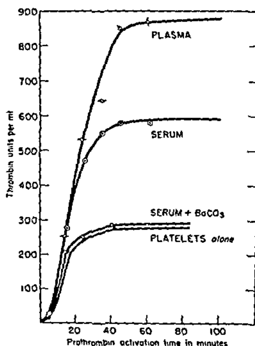


Fig. 5.

Fig 4. Platelet factor 3 + platelet cofactor I = threone. These interactions are inhibited with dextran. With 10 mg the thrombin yield is equal to that with platelets alone.

Fig. 5. Comparative platelet cofactor activity of plasma, serum, and $BaCO_3$ adsorbed serum. Plasma contains platelet cofactor I and II activity whereas serum contains only platelet cofactor II activity and this is adsorbed on $BaCO_3$.

I for quantitative measurement. We must bear in mind the basis for the lack of cofactor I activity in serum. The cofactor itself is there in normal concentration but is bound to an inhibitor (20, 52, 53). In plasma it is not bound to this inhibitor. During the clotting processes a conjugation between platelet cofactor I and the inhibitor apparently takes place. The inhibitor can be removed from the conjugate by thoroughly extracting serum with ether (20). As one repeats the extraction with ether, cofactor I activity of serum increases stepwise with each extraction If, as has been postulated (19), it is true that an inhibitor conjugates with platelet cofactor I during the clotting of blood we might ask, what is the mechanism of this conjugation? Many experiments designed to supply the answer to that question have been completed. We have demonstrated to our satisfaction that thrombin and calcium ions facilitate the conjugation. This recognizes a function of calcium and thrombin not described previously. The experiment is beautifully simple, and is an example of the usefulness of purified prothrombin in the study of blood coagulation. Plasma is treated with barium carbonate to remove prothrombin and platelet cofactor II. Antithrombin-III is removed by a superficial ether extraction Then assay for platelet cofactor I, which depends upon the use of purified prothrombin, shows full activity. The addition of calcium alone, or thrombin alone does not change the concentration of platelet cofactor I. However, the activity disappears completely when both calcium and thrombin are added to the plasma. It may be remarked that these viewpoints have a direct bearing on the problem of hemophilia which is not discussed at this time.

In a preliminary report, *Holburn, Carroll* and *Tocantins* (15) indicated that high speed centrifugation of plasma tends to distribute inhibitors to the upper layer. We have been able to confirm those viewpoints with the use of our techniques (20). In the experiments illustrated by fig. 6 assays were performed in such a way as to include both platelet cofactor I and platelet cofactor II. The top layer of plasma produced very little thrombin in our assay procedure, the bottom layer of plasma was very high in platelet cofactor activity. When ether extracts of top layer plasma were made they were found to contain much material that would inhibit platelet cofactor I. Ether extracts of bottom layer plasma were weak, in this inhibitor activity. A separation of cofactors from inhibitors can thus be achieved by mechanical means. They are thus independent or separate entities of plasma. They are apparently not held together by any firm chemical bond Not only is the bottom layer plasma relatively free of inhibitor activity, it is rich with respect to activators of prothrombin In fact, one wonders whether any use could be made of this kind of plasma as a coagulant plasma as compared with the inhibitor-rich material in the upper portion of the centrifuge tube. Possibly the top layer plasma could serve a useful purpose as inhibitor plasma.

Thus far we have considered the platelet cofactors found in plasma from the viewpoint of the way in which they can function with platelet extract to facilitate the activation of purified prothrombin. We are presently occupied with our interest in our discovery that these plasma factors can be ignored and certain simple organic compounds can be substituted for them (29, 30). Among these simple organic compounds are histamine, and some antihistamine compounds such as benadryl, phenindamine, decapryn and others. In fact, we recognize about 20 compounds that can function with platelet extract in the activation of prothrombin. On fig 7 which illustrates these principles, linadryl serves as the example. Platelet extracts alone yielded a small amount of thrombin. When linadryl was added to the platelet extract the yield of thrombin was approximately double. When the mixture of linadryl and platelet extract was primed with a small amount of thrombin a full yield of thrombin was rapidly obtained. This discovery gives certain advantages in the laboratory

for theoretical studies concerned with the activation of prothrombin. It is also possible that this finding may eventually be of direct use in human patients. There is, however, a quite discouraging feature which relates to the use of thrombin in these activation experiments. Thrombin seems to eliminate the lag phase and seems essential for these interactions when linadryl is used. Of course, linadryl itself is somewhat effective but not as effective as in association with the thrombin.

So far as the blood clotting mechanisms are concerned the problem of thrombosis has been combatted largely with the use of heparin and oral anticoagulants. At the moment we are taking the view of the experimentalist and speculations are within his province too. The possibilities for the future seem great. Only a restricted portion of the blood clotting mechanisms has been considered, yet we have seen an instance of preventing the formation of thrombin either with a protein or a synthetic organic compound. Threone activity can be depressed either with a lipid or a carbohydrate; and several organic compounds can substitute for platelet cofactor I in the formation of thrombin. Imagine these possibilities multiplied in other phases of the clotting mechanisms and in the fibrinolysin systems. Then we are encouraged to go on and find out more about these enormously intricate chemical processes.

Let us review very briefly what has been indicated about the activation of purified prothrombin with platelets in association with other materials. Platelets alone give only a partial yield of thrombin; the major portion of prothrombin being transformed to another derivative. Partially purified platelet cofactor I preparations may be combined with platelet

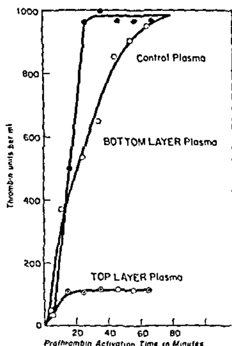


Fig. 6.

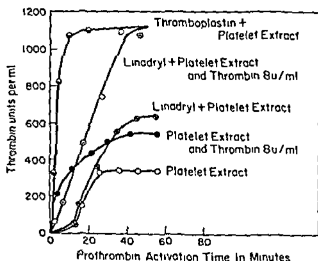


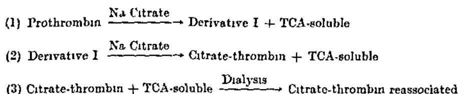
Fig. 7.

Fig. 6. Plasma was centrifuged at 105,000 g for six hours. Samples were taken from the bottom and from the top of the centrifuge tubes The platelet cofactor activity is compared with control plasma.

Fig. 7. Linadryl, platelet extract, calcium and thrombin facilitate the activation of purified prothrombin.

extracts to get a full yield of thrombin. This activity may be inhibited with ether extracts from plasma or ether extracts from serum. The activity can also be inhibited by certain carbohydrates. During the coagulation of the blood, platelet cofactor I probably becomes conjugated with an inhibitor. Thrombin and calcium are likely enabling factors in the conjugation reactions. Platelet cofactor I activity can be recovered from serum by thorough extraction with ether, presumably on the basis that the lipid material with which the cofactor I combines is soluble in ether. Although serum does not contain platelet cofactor I activity it does contain appreciable quantities of material which functions together with platelets in the activation of purified prothrombin The material in serum is referred to as platelet cofactor II. By simple centrifugation of plasma a separation of inhibitors and cofactors is made. *The inhibitor material is found in the upper portion of the centrifuge tube.* The platelet cofactor may, under certain conditions, be replaced with histamine, certain antihistamine compounds and other compounds in the activation of purified prothrombin. The factor in platelets which functions together with platelet cofactor I is referred to as platelet factor 3.

We also need to inquire about the chemical nature of the thrombin which is derived from prothrombin when platelets and other substances are used for the production of this thrombin. The activation of a purified prothrombin preparation in sodium citrate solution may be described as a two-step procedure. Before any appreciable quantity of thrombin forms a derivative of prothrombin is found in solution with much material which is soluble *in trichloroacetic acid The derivative later transforms to thrombin. If the sodium citrate* is removed by dialysis the trichloroacetic acid soluble material reassociates with the thrombin. This reassociated material thus represents a different kind of thrombin than is found in the presence of sodium citrate This may be summarized by the following equation:



(1) Prothrombin $\xrightarrow{\text{Na Citrate}}$ Derivative I + TCA-soluble

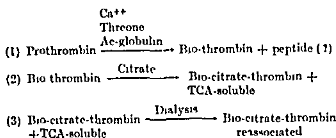
(2) Derivative I $\xrightarrow{\text{Na Citrate}}$ Citrate-thrombin + TCA-soluble

(3) Citrate-thrombin + TCA-soluble $\xrightarrow{\text{Dialysis}}$ Citrate-thrombin reassociated

We thus consider that there are at least two kinds of thrombin possible, and most likely there are many kinds of thrombin. More properly the citrate activated material can be regarded as an average population in which certain kinds of molecular species predominate. Many attempts have been made to obtain a uniform thrombin preparation from the citrate activation mixture, but without success. One does, however, obtain material with the highest specific activity ever obtained thus far

Considered from the molecular viewpoint quite another kind of thrombin is obtained when prothrombin is activated with biological material. This thrombin we refer to as bio-thrombin. This thrombin product is found to be quite uniform in its physical-chemical characteristics. The preliminary data of *Waugh* and *Lamy* indicate that the molecular weight is very near that of prothrombin. When bio-thrombin is formed only a very small amount of trichloroacetic acid soluble material is found as compared with activation in sodium citrate solution. Bio-thrombin may be further degraded by dissolving it in sodium citrate solution. Degradation is indicated by the fact that products are formed which are soluble in trichloroacetic acid This may be referred to as the formation of bio-citrate-thrombin. As in the case of citrate thrombin the sodium citrate may be removed by dialysis and much of the trichloroacetic acid soluble material reassociates with the bio-citrate-

thrombin. This is merely an outline of what we believe our available evidence indicates, and is represented by the following equations:



Antithrombin is concerned with the removal of thrombin activity. In order to study the nature of these phenomena it is advantageous to have thrombin in large quantities and in purified form. The literature on the subject is quite complicated and contradictory in nature yet it is probably not hazardous to attempt an outline of the nature of the antithrombin mechanisms. Before doing this I should like to express my appreciation for the fine contributions of *Astrup* (3) and of *Volkert* (51) on this subject. Their papers were most useful in our research

It is proposed that the antithrombin effects now believed to exist be classified as antithrombin-I, II, III and IV. Antithrombin-I refers to the adsorption of thrombin on fibrin (40, 41). In purified systems large amounts of thrombin may be absorbed on fibrin, and the thrombin can be recovered. In the normal clotting of blood this antithrombin effect involves only a small amount of thrombin. Antithrombin-II refers to the cofactor of heparin found in plasma and serum. This antithrombin effect involves interference with the interaction of thrombin and fibrinogen (22) In some crude fractions obtained from plasma the cofactor was found in entirely different fractions from those which contained antithrombin-III. In 1939, it was shown by *Brinkhous, Smith, Warner* and myself (6) that the inhibition of prothrombin activation by heparin depended upon a cofactor. Apparently since that time no one has made a study of that plasma constituent. In fractionation work we found the cofactor for the inhibition of prothrombin activation and the cofactor for the inhibition of the thrombin-fibrinogen interaction in the same fraction, and all other properties which could crudely be determined were the same (13). Quite possibly one and the same cofactor is involved. The plasma concentration of antithrombin-II is not altered when dicumarol is administered to dogs. Antithrombin-III is a substance found in both plasma and serum (48). It neutralizes antithrombin activity and in the interaction becomes neutralized itself. This antithrombin activity, as indicated by the work of *Astrup* and associates, is independent of heparin. It is quite stable when plasma is stored at ice box temperatures. The amount of thrombin which can be neutralized by this antithrombin is quite large, amounting to about twice the quantity of thrombin which can be derived from the prothrombin of plasma. This antithrombin activity can readily be destroyed by ether extraction. Even minimal extraction of plasma or serum seems to be adequate for such purposes. When dicumarol is given to dogs the plasma antithrombin-III concentration does not change. Some time ago we devised methods for the quantitative determination of antithrombin-III. These methods have been used in certain clinical studies of interest in relation to the problem of thrombosis *Coon, Miller* and *Whitrock* (8) in cooperative work between our laboratory and the University of Michigan found no appreciable changes in the plasma antithrombin-III of hospital patients when α-tocopherol-calcium-gluconate was given. Furthermore, the α-tocopherol-calcium-gluconate did not prove of definite value in the

checks on the greatest poet but always his encouragement and support ... there shall be love between the poet and the man of demonstrable science In the beauty of poems are the tuft and final applause of science". With this fine attitude from another discipline I venture to conclude my remarks with a poem by *Walt Whitman* which he entitled "The Open Road".

Afoot and light-hearted I take to the
    open road,
Healthy, free, the world before me,
The long brown path before me leading
    wherever I choose.

Henceforth I ask not good fortune, I
    myself am good-fortune;
Henceforth I whimper no more, post-
    pone no more, need nothing,
Done with indoor complaints, libraries,
    querulous criticisms,
Strong and content I travel the open road

*

All seems beautiful to me
I can repeat over to men and women,
    You have done such good to me, I
    would do the same to you,
I will recruit for myself and you as I go
I will scatter myself among men and
    women as I go,
I will toss a new gladness and roughness
    among them

1. *Aggeler, P. M., White, S G, Glendening, M. B., Page, E W, Leake, T. B*, and *Bates, G.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y) 79, 692 (1952) – 2. *Aggeler, P. M., White, S. G*, and *Spaet, T. H.*: Blood 9. 246 (1954). – 3. *Astrup, T* Advances in Enzymology, Vol X Interscience, New York 1950. – 4. *Biggs, R., Douglas, A S, Macfarlane, R. G, Dacie, J. V., Pitney, W. R, Merskey, C.*, and *O'Brien, J. R.*: Brit. med. J. 1952/II, 1378. – 5. *Biggs, R*, and *Macfarlane, R. G.* Human Blood Coagulation and Its Disorders. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1953 – 6. *Brinkhous, K M., Smith, H. P., Warner, E. D.*, and *Seegers, W H* Amer. J Physiol. 125, 683 (1939). – 7. *Carbone, J. V., Furth, F. W., Scott, Jr., R.*, and *Crosby, W H.* Proc. Soc. exp Biol (N Y.) 85, 101 (1954). – 8 *Coon, W. W., Miller, K. D.*, and *Whitrock, R M.* Surg. Forum 1952, 536 – 9. *van Creveld, S.*, and *Paulssen, M. M. P.* Lancet 262/I, 23 (1952) – 10 *Deutsch, E., Johnson, S. A.*, and *Seegers, W. H.* In Preparation – 11. *Deutsch, E., Alkjaersig, N*, and *Seegers, W. H.* Unpublished data. – 12. *Fahey, J. L., Ware, A G.*, and *Seegers, W. H* Amer. J. Physiol 154, 122 (1948). – 13. *Fell, C., Ivanovic, N., Johnson, S. A*, and *Seegers, W. H.* Proc Soc. exp. Biol. (N.Y) 85, 199 (1954). – 14. *Graham, J. B., Penick, G. D.*, and *Brinkhous, K M* Fed. Proc 9, 330 (1950) – 15 *Holburn, R. A., Carroll, R. T.*, and *Tocantins, L. M.* Fed. Proc 12, 1 (1953). – 16 *Ivanovic, N, Johnson, J. F., Olwin, J. H.*, and *Seegers, W. H.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N Y) 85, 496 (1954). – 17. *Johnson, J. F.*, and *Seegers, W. H.*: Mich. State med. J. 52, 537 (1953). – 18 *Johnson, S. A* Amer. J. clin. Path. 23, 875 (1953). – 19. *Johnson, S. A.*, and *Seegers, W. H*: J. appl. Physiol. 6, 429 (1954) – 20. *Johnson, S. A, Deutsch, E.*, and *Seegers, W. H.*, Amer. J. clin. Path (in press). – 21. *Jurgens, R.*: Arch. exp. Path. Pharmak. 222, 107 (1954). – 22. *Klein, P. D.*, and *Seegers, W. H.* Blood 5, 742 (1950). – 23. *Laki, K., Kominz, D. R., Symonds, P., Lorand, L.*, and *Seegers, W. H*: Arch. Biochem. Biophys. 49, 276 (1954). – 24. *Lamy, F.*, and *Waugh, D. F.* J. biol. Chem. 203, 489 (1953). – 25. *Lorand, L., Alkjaersig, N.*, and *Seegers, W. H.*: Arch. Biochem. Biophys. 45, 312 (1953). – 26. *Lorand, L*, and *Laki, K* Biochim. biophys. Acta 13, 448 (1954).
[illegible]

158. – 32. *Quick, A. J.:* Amer. J. Physiol. 140, 2 (1943). – 33. *Quick, A. J.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 62, 249 (1946). – 34. *Quick, A. J.:* Amer. J. Physiol. 151, 1 (1947). – 35. *Schultze, H. E.*, and *Schwick, G.:* Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem. 289, 26 (1951). – 36. *Seegers, W. H., Smith, H. P., Warner, E. D.*, and *Brinkhous, K. M.:* J. biol. Chem. 123, 751 (1938). – 37. *Seegers, W. H., Brinkhous, K. M., Smith, H. P.*, and *Warner, E. D.:* J. biol. Chem. 126, 91 (1938). – 38. *Seegers, W. H., Loomis, E. C.*, and *Vandenbelt, J. M.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 56, 70 (1944). – 39. *Seegers, W. H., Loomis, E. C.*, and *Vandenbelt, J. M.:* Arch. Biochem. 6, 85 (1945). – 40. *Seegers, W. H.*, and *Loomis, E. C.:* Science 104, 461 (1946). – 41. *Seegers, W. H.:* J. physic. a. coll. Chem. 51, 199 (1947). – 42. *Seegers, W. H.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 72, 677 (1949). – 43. *Seegers, W. H.:* Circulation 1, 2 (1950). – 44. *Seegers, W. H., McClaughry, R. I.*, and *Fahey, J. L.:* Blood 5, 421 (1950). – 45. *Seegers, W. H., Andrews, E. B.*, and *McClaughry, R. I.:* Amer. J. Physiol. 164, 722 (1951). – 46. *Seegers, W. H.:* Harvey Lect. 47, 180 (1952). – 47. *Seegers, W. H.:* Recent chem. Progr. 13, 143 (1952). – 48. *Seegers, W. H., Miller, K. D., Andrews, E. B.*, and *Murphy, R. C.:* Amer. J. Physiol. 169, 700 (1952). – 49. *Seegers, W. H.:* Arch. Biochem. Biophys. 36, 484 (1952). – 50. *Seegers, W. H.*, and *Alkjaersig, N.:* Amer. J. Physiol. 172, 731 (1953). – 51. *Seegers, W. H., Johnson, J. F.*, and *Fell, C.:* Amer. J. Physiol. 176, 97 (1954). – 52. *Tocantins, L. M.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 69, 431 (1948). – 53. *Tocantins, L. M., Carroll, R. T.*, and *Holburn, R. H.:* Blood 6, 720 (1951). – 54. *Vollert, M.:* Acta physiol. scand. 5, 15 (1942). – 55. *Ware, A. G., Guest, M. M.*, and *Seegers, W. H.:* Amer. J. Physiol. 150, 58 (1947). – 56. *Ware, A. G.*, and *Seegers, W. H.:* J. biol. Chem. 174, 565 (1948). – 57. *Ware, A. G.*, and *Seegers, W. H.:* Amer. J. Physiol. 152, 567 (1948). – 58. *Ware, A. G.*, and *Seegers, W. H.:* J. biol. Chem. 172, 699 (1948). – 59. *Ware, A. G.*, and *Seegers, W. H.:* Amer. J. clin. Path. 19, 41 (1949). – 60. *Ware, A. G., Fahey, J. L.*, and *Seegers, W. H.:* Amer. J. Physiol. 154, 140 (1948). – 61. *Ware, A. G.*, and *Seegers, W. H.:* Amer. J. clin. Path. 19, 471 (1949).

Summary. Extensive studies of the physical-chemical properties of purified prothrombin have been made. It is the substrate from which thrombin arises. Since it has been found that thrombin is derived from prothrombin in many diverse ways, the present theories of blood coagulation are not adequate and new viewpoints are considered. In addition to the use of heparin and dicumarol there are many possibilities for inhibiting the blood coagulation mechanisms. The activity of platelet cofactor I (antihemophilic factor) can be inhibited with ether extracts of plasma or serum. It can also be inhibited by certain carbohydrates, including dextran in high concentration. The centrifugation of plasma at high speeds distributes inhibitors to the top of the centrifuge tube. This includes inhibitors of platelet cofactor I and platelet cofactor II. Four main antithrombin reactions are recognized. Dicumarol alters the concentration of prothrombin, the concentration of a substance that is concerned with the rate of prothrombin activation, and it probably enhances antithrombin-IV activity.

Zusammenfassung. Über die physikalisch-chemischen Eigenschaften des gereinigten Prothrombins wurden eingehende Untersuchungen angestellt. Prothrombin ist das Substrat, *aus welchem das Thrombin entsteht. Da festgestellt wurde, daß Thrombin aus Prothrombin* auf verschiedenste Art und Weise aktiviert werden kann, erweisen sich die gegenwärtigen [illegible]

möglich durch gewisse Kohlenhydrate in hoher Konzentration, einschließlich Dextran. Beim scharfen Zentrifugieren von Plasma sammeln sich die Hemmungsfaktoren im oberen Teil der Zentrifugenröhrchen an. Dies trifft für die Hemmungsfaktoren der Plättchen-Cofaktoren I und II zu. Vier Hauptantithrombinreaktionen werden festgestellt. Dicumarol ändert die Prothrombinkonzentration, die Konzentration einer Substanz, welche mit der Geschwindigkeit der Prothrombinaktivierung zu tun hat, und fördert wahrscheinlich die Aktivität von Antithrombin IV.

Résumé. Des études étendues ont été entreprises pour déterminer les qualités physico-chimiques de la prothrombine purifiée, qui est le substrat duquel la thrombine est derivée. Puisqu'on a trouvé que la thrombine peut être formée de plusieurs façons, les théories [illegible] lus suffisantes et des points de vue nou- [illegible] parine et du dicoumarol nous offre de [illegible] de la coagulation du sang. L'activité du co-facteur plaquettaire I (facteur antihémophilique) peut être inhibée par des extraits à l'éther de plasma ou de sérum. L'inhibition est aussi possible par certains hydrates de carbone, dextran inclus, à hautes concentrations. Dans le plasma centrifugé à des vitesses élevées, les inhibiteurs se trouvent au sommet du tube de centrifuge. C'est aussi vrai pour les inhibiteurs des co-facteurs plaquettaire I et II. On a en outre reconnu quatre réactions principales de l'antithrombine Quant au dicoumarol il change la concentration de la prothrombine et celle d'une substance en rapport avec la vélocité de l'activation de la prothrombine. Enfin il augmente probablement l'activité de l'antithrombine IV.

Studies on the Mechanism of Blood Clotting

H. Jensen, E. Gray and E. H. Schaefer, Jr.

Department of Biochemistry, Army Medical Research Laboratory, Fort Knox (Kentucky, U.S.A.)

One phase of the biochemical homeostasis of blood may be related to an equilibrium existing between the rate of fibrin formation and the rate of fibrin dissolution. Fibrin formation and fibrinolysis are then considered as normally occurring physiological processes. Physiological fibrin formation, which may be related to vascular integrity, is dependent upon the formation of a factor within the blood which has the property of converting prothrombin to thrombin

The purpose of the present study was to investigate further the interaction of a plasma or serum factor (proconvertin[1]) with a platelet factor yielding a prothrombin converting factor (convertin[1]) and to study the role of the labile factor in the formation of thrombin.

As can be seen from table 1, addition of fresh serum to normal oxalated plasma caused coagulation. The amount of thrombin present was not sufficient to produce this effect. It is assumed by us that this coagulation effect of "fresh" serum is due to the presence of convertin, formed during the clotting of blood by the action of a platelet factor on proconvertin. The data of table 1 also illustrate that this coagulation effect of "fresh" serum gradually disappeared, possibly due to the action of an inhibitor on convertin. Addition of platelets to the serum at this point restored the clotting ability of the serum on normal oxalated plasma. Addition of a mixture of $BaSO_4$-treated serum and platelets to normal oxalated plasma did not produce a clot (table 1) Therefore, the coagulation of normal oxalated plasma by the serum-platelet mixture cannot be explained as a separate action of either component, serum or platelets. The mechanism of this reaction probably consists

[1] The nomenclature of *Owren* (Amer. J. Med. 14, 201 [1953]) is employed for these principles.

Table 1

Coagulation effect of fresh serum and serum-platelet mixture on oxalated plasma and fibrinogen

Test mixture*	Minutes after puncture	Clot formation times	
		Oxalated rabbit plasma	Fibrinogen**
Fresh serum (Room temperature during testing)	45	2′ 50″	7′ 35″
	50	3′ 20″	10′ 26″
	60	3′ 47″	9′ 53″
	70	5′ 5″	10′ 5″
	90	5′ 35″	12′ 30″
	110	7′ 15″	12′ 37″
	130	11′ 27″	10′ 15″
Serum + platelets ● (Incubated at 37° C. during testing)	135	53″	5′ 46″
	140	49″	13′ 5″
	150	1′ 15″	14′ 30″
	165	2′ 8″	18′ 10″
	185	13′ 12″	–
$BaSO_4$-treated serum+platelets	1–20	NC 20′ ●●	NC 20′

* 0.2 ml serum or serum mixture + 0.2 ml plasma or fibrinogen.

** Fibrin strands only, no solid clots.

● Serum or $BaSO_4$-treated serum and platelets (10× blood concentration) combined in ratio 5 : 1.

●● NC = No clot formation in time indicated.

of an interaction of a platelet factor with proconvertin, present in serum, to yield convertin which has the ability to convert prothrombin to thrombin.

It can also be seen from table 1 that the coagulation effect of the serum-platelet mixture diminished after a certain period of incubation. Apparently the convertin formed was inhibited by a serum-antifactor, anticonvertin, since this decrease in activity was not observed on incubation of a serum $BaSO_4$-eluate with platelets and $CaCl_2$ (see table 2).

The data of table 2 indicate that a serum-$BaSO_4$-eluate, $CaCl_2$ and platelet mixture will yield results similar to those obtained with a serum-platelet combination. However, as already pointed out, no disappearance of the convertin activity was observed, indicating that the anticonvertin factor is not adsorbed on $BaSO_4$. The amount of $CaCl_2$ added to the normal oxalated plasma was not sufficient to produce a recalcification effect (table 2). As also found in other experiments, one observes that a certain incubation period is necessary before full convertin activity is attained. It is also apparent from the data in table 2 that Ca^{++} is apparently necessary for the formation of convertin as well as for the conversion of prothrombin to thrombin by convertin.

Experiments, not illustrated, show that when an active convertin preparation was added to plasmas containing decreased amounts of prothrombin, the clotting times were correspondingly prolonged.

The effect of convertin on aged rabbit plasma is shown in table 3. As can be seen, addition of convertin and $CaCl_2$ to aged plasma produced clotting times comparable with those obtained with the corresponding normal plasma. Apparently, the labile factor does not influence to any significant extent the rate of conversion of prothrombin to thrombin by convertin.

Table 2

Formation of a prothrombin converting factor (convertin) on incubation of serum-$BaSO_4$-eluate with platelets and the importance of calcium ions in the formation and effect of convertin

Incubation mixture*	Minutes Incubation	Clot formation times		
		Oxalated rabbit plasma	$BaSO_4$-treated rabbit plasma	Fibrinogen
I $BaSO_4$-eluate-serum + $CaCl_2$ + saline	1–20	NC 20′	NC 20′	17–21′
II. $BaSO_4$-eluate-serum + platelets+saline	1–20	NC 20′	NC 20′	NC 20′
III. $BaSO_4$-eluate-serum+$CaCl_2$+platelets ⊛	1	NC 30′	NC 30′	3′
	5	50″	NC 30′	1′ 25″
	10	16″	7′ 2″	1′ 15″
	20	13″	6′ 20″	53″
	40	14″	NC 30′	54″
	60	20″	NC 30′	54″
After 20 minutes incubation, mixture III filtered through resin ▲ to remove Ca^{++}				
2 ml filtrate + 0 1 ml 0 9% NaCl		NC 30′	NC 30′	7′ 43″
2 ml filtrate + 0 1 ml 0 125 M $CaCl_2$ (0 066 mg $CaCl_2$/0.1 ml)		24″	NC 30′	3′ 43″
2 ml 0.9% NaCl + 0 1 ml 0 125 M $CaCl_2$		*NC 30′*	*NC 30′*	*NC 30′*

* Test mixture· 0.1 ml incubation mixture + 0 2 ml plasma or fibrinogen.

⊛ Serum $BaSO_4$-eluate (2× serum concentration) 10 ml
0.125 M $CaCl_2$ 1 ml
Platelets (20× blood concentration) 0.5 ml

▲ Rohm & Haas IR–105 (Na)

NC = No clot formation in time indicated.

Table 3

Effect of convertin on aged rabbit plasma

Test mixture*	Clot formation times			
	Normal plasma	Aged plasma	Aged plasma+ Labile factor**	Fibrinogen
2 ml convertin + 0 1 ml 0.9% NaCl	NC 20′	NC 20′	NC 20′	5′ 42″
2 ml convertin + 0 1 ml 0.125 M $CaCl_2$ ⊛	41″	1′ 7″	58″	3′ 1″
2 ml 0 9% NaCl + 0.1 ml 0.125 M $CaCl_2$	NC 20′	NC 20′	NC 20′	NC 20′
2 ml convertin + 0 1 ml 1.0 M $CaCl_2$ ⊛⊛	29″	31″	26″	3′ 25″
2 ml 0.9% NaCl + 0.1 ml 1.0 M $CaCl_2$	2′ 56″	4′ 25″	2′ 16″	NC 20′

* Test mixture· 0.1 ml mixture + 0 2 ml plasma or fibrinogen.

** Labile factor dissolved in aged plasma 1 mg/0.1 ml.

⊛ 0.066 mg $CaCl_2$/0 1 ml mixture.

⊛⊛ 0.53 mg $CaCl_2$/0 1 ml mixture (recalcification concentration).

NC = No clot formation in time indicated.

Table 4

Effect of labile factor on the formation of convertin in serum (4½ hours) at 26° C. and 37° C.

Minutes Incubation	Clot formation times with oxalated rabbit plasma*			
	Serum + platelets		Serum-labile factor mixture** + platelets	
	26° C.	37° C.	26° C.	37° C.
1	2' 30''	1' 3''	1' 5''	35''
3	1' 4''	52''	39''	27''
5	46''	55''	31''	25''
8	43''	1' 7''	28''	25''
10	43''	1' 20''	29''	32''
20	50''	2' 40''	36''	48''
30	1' 9''	NC 20'	45''	1' 5''
40	1' 40''	NC 20'	56''	2' 4''
50	1' 36''	-	53''	NC 20'

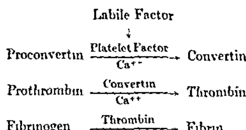
* Test mixture: 0.1 ml serum mixture + 0.2 ml oxalated rabbit plasma.

** Labile factor dissolved in serum 1 mg/0.1 ml.

NC = No clot formation in time indicated. - No clot was obtained with serum and labile factor or with $BaSO_4$-treated serum, labile factor and platelets. Tests of the serum-platelets mixture with fibrinogen indicated *only traces of thrombin.*

The data in table 4 indicate that the labile factor accelerates the rate of convertin formation, but does not appear to be indispensable for this reaction. At the same time, in the presence of the labile factor, the ' convertin" activity apparently becomes more stabilized since it is maintained longer. Whether the labile factor acts only as a true accelerator or interacts with any of the principles and becomes a part of the molecule has still to be determined.

On the basis of the studies presented here, and of other findings not recorded, the following scheme of physiological fibrin formation is suggested.



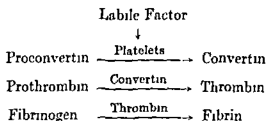
The clotting inhibiting factors have been omitted from the above diagram for simplicity. The labile factor is apparently utilized during clotting and may be absent in serum. It seems that this factor accelerates the conversion of proconvertin to convertin by a platelet factor, but does not appear indispensable for this reaction. Calcium ions seem to play a role in the formation of convertin as well as of thrombin.

The above scheme may very well represent only the basic physiological mechanism of fibrin formation and may have to be expanded whenever existence of new clotting factors is proved.

Comments There are at least three main causes for the state of confusion existing in the

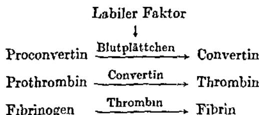
field of blood coagulation; namely, the increasing number of 1. new factors, and of 2. new reactions, postulated to play a role in the formation of thrombin, and also 3. differences in nomenclature and definitions. It seems highly advisable that a committee be appointed to explore the possibility of arriving at some agreement regarding the identity or non-identity of the various factors reported by numerous investigators to be involved in the physiological conversion of prothrombin to thrombin.

Summary. One phase of the biochemical homeostasis of blood may be related to an equilibrium between the rate of fibrin formation and the rate of fibrin dissolution. Fibrin formation and fibrinolysis are then considered as normal physiological processes. Fibrin formation has been correlated to vascular integrity. Physiological fibrin formation is dependent upon the formation of a factor within blood which has the capacity of converting prothrombin to thrombin. On the basis of studies to be reported, the following scheme of physiological fibrin formation is suggested.



These reactions are dependent on each other in the order given, each reaction being a necessary forerunner of the next. The clotting inhibiting factors have been omitted for reason of simplicity. It has been found that the labile factor seems to exert an accelerating effect on the rate of conversion of proconvertin to convertin by a platelet factor, but does not appear indispensable for this reaction. Calcium ions seem to play a role in the formation of convertin as well as of thrombin. Convertin appears to be the factor necessary for the conversion of prothrombin to thrombin.

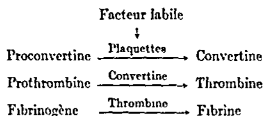
Zusammenfassung. Eine Phase der biochemischen Homoostasis des Blutes kann zurückgeführt werden auf das Gleichgewicht zwischen Fibrinbildung und Fibrinolyse. Diese beiden Prozesse werden in diesem Fall als normale physiologische Prozesse betrachtet. Die Fibrinbildung wurde in Verbindung gesetzt mit der Unversehrtheit der Blutgefäße. Die physiologische Fibrinogenese hängt von der Bildung eines Blutfaktors ab, der die Fähigkeit hat, Prothrombin in Thrombin umzuwandeln. Auf Grund der Untersuchungen der Autoren wird für die physiologische Fibrinbildung folgendes Schema vorgeschlagen:



Diese Reaktionen sind in der angegebenen Reihenfolge voneinander abhängig, jede Reaktion ist notwendiger Vorläufer der nächsten. Die Hemmfaktoren der Blutgerinnung wurden der Einfachheit halber weggelassen. Der «labile Faktor» hat anscheinend einen

beschleunigenden Einfluß auf die Geschwindigkeit der Umwandlung von Proconvertin durch einen Blutplättchenfaktor in Convertin, scheint aber für diese Reaktion nicht unerläßlich zu sein. Calciumionen scheinen bei der Bildung von Convertin wie auch von Thrombin eine Rolle zu spielen. Für die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin ist anscheinend Convertin notwendig.

Résumé. Une des phases de l'homœostasie biochimique peut être décrite comme un équilibre entre les vitesses de formation et de dissolution de la fibrine. La formation de fibrine et la fibrinolyse sont alors considérées comme un processus physiologique normal. La formation de la fibrine a été mise en corrélation avec l'intégrité vasculaire. La formation physiologique de la fibrine dépend de la formation d'un facteur dans le sang, facteur qui a le pouvoir de transformer la prothrombine en thrombine. Sur la base des études qui ont été présentées, le schéma suivant de la formation physiologique de la fibrine est suggéré:



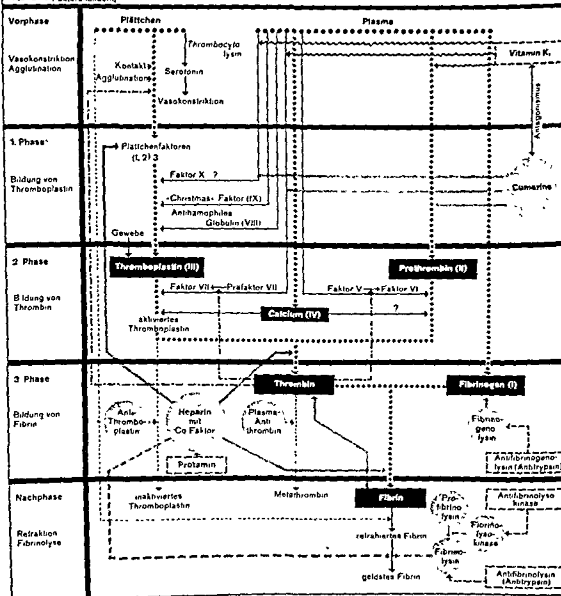
Il a été trouvé que le facteur labile semble avoir un effet accélérateur sur la vitesse de conversion de la proconvertine en convertine qui se produit sous l'influence d'un facteur plaquettaire, cependant le facteur labile ne semble pas être indispensable à cette réaction. Les ions calcium paraissent jouer un rôle, tant dans la formation de la convertine que de la thrombine. La convertine semble être le facteur nécessaire à la transformation de la prothrombine en thrombine.

Neuere Auffassungen über den Mechanismus der Blutgerinnung

R. Marbet und A. Winterstein

Wissenschaftliche Laboratorien der F. Hoffmann La Roche & Co. AG., Basel (Schweiz)

Erschienen in Experientia, 10, H. 7, 273–281 (1954)



Synonyma der Gerinnungsfaktoren

R. Marbet und A. Winterstein

Wissenschaftliche Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel (Schweiz)

Name	Nr.	Synonyma
Fibrinogen	I	Fibrinogen (*Denis*) Plasmin (*Denis*) (neuerdings für Fibrinolysin verwendet!)
Prothrombin	II	Prothrombin (*Schmidt*) *Thrombogen* (*Morawitz*) Thrombozym (*Nolf*) Proserozym (*Bordet*) Prothrombin B (*Quick*) Plasmozym (*Fuld*)
Thromboplastin	III	Thromboplastin (*Nolf*) Thrombokinase (*Morawitz*) Zymoplastin (*Schmidt*) *Cytozym* (*Bordet*) Thrombokinin (*Lenggenhager*)
Calcium	IV	Calciumwirkung entdeckt durch *Arthus* und *Pagès* 1890
Faktor V	V	Faktor V (*Owren*) Proaccelerin (*Owren*) Labile factor (*Quick*) Plasma Ac-globulin (*Ware* und *Seegers*) Thrombogène (*Nolf*) Proprothrombinase (*Owren*) Prothrombinogenase (*Owren*) Prothrombinokinase (*Milstone*) Plasma-prothrombin conversion-factor (PPCF) (*Stefanini*) Component A of prothrombin (*Quick*) Prothrombin accelerator (*Fantl* und *Nance*) Co factor of thromboplastin (*Honorato*)
Faktor VI	VI	Faktor VI (*Owren*) Accelerin (*Owren*) Serum Ac-globulin (*Ware* und *Seegers*) Prothrombinase (*Owren*) Thrombinogenase (*Owren*) Serum accelerator (*Stefanini*) (siehe unter Faktor VII!)
Faktor VII	VII	Faktor VII (*Koller*) Proconvertin (*Owren*)* Serum prothrombin conversion accelerator (SPCA) (*de Vries, Alexander*) Stabile factor (*Stefanini*) Co-factor V (*Owren*) Serozym (*Bordet*) Kappa factor (*Sorbye* und *Dam*) Prothrombinogen ? (*Quick*) *Co-Thromboplastin* (*Mann* und *Hurn*) Serum accelerator (*Jacox*) Prothrombin accelerator (*MacMillan*) Prothrombin conversion factor (*Owen*) Prothrombin converting factor (*Jacox*)

* Convertin (*Owren*) ist ein Reaktionsprodukt von Plasmathromboplastin mit Faktor VII bei Gegenwart von Calciumionen

Name	Nr	Synonyma
Antihämophiles Globulin	VIII	Faktor VIII (*Koller*) Antihämophiles Globulin (HG) (*Patek* und *Taylor*) Antihämophiles Globulin A (*Cramer*) Antihemophilic factor (AHF) (*Brinkhaus* u. a.) Plasma thromboplastic factor (PTF) (*Ratnoff*) Plasma thromboplastic factor A (*Aggeler*) Thromboplastic plasma component (TPC) (*Shinowara*) Facteur antihémophilique A (*Soulier*) [Thromboplastinogen (*Quick*)] [Prothrombokinase (*Feissly*)] [Platelet co-factor (*Johnson*)] [Plasmakinin (*Laki*)] [Thrombokatalysin (*Lenggenhager*)]
Christmas-factor	IX	Faktor IX (*Koller*) Christmas-factor (*Biggs* und *Macfarlane*) Plasma thromboplastic component (PTC) (*Aggeler*) Antihämophiles Globulin B (*Cramer*) Plasma thromboplastic factor B (*Aggeler*) Plasma factor X (*Schulman*) Facteur antihémophilique B (*Soulier*)
Faktor X	X	Faktor X (*Koller*)
Weitere Faktoren	?	Plasma thromboplastic antecedent (PTA) (*Rosenthal*) Plasma thromboplastic factor C (*Aggeler*)

Atmung, Kreislauf und Blutgerinnung als funktionelle Einheit

L. A. Pálos

II. medizinische Klinik der Universität Budapest (Ungarn) – Direktor: Prof. E. Haynal

...tgerinnung und Orga-

... durch die Lungen- als

2. Atmung, Kreislauf und Blutgerinnung bilden eine funktionelle Einheit.

3. Im Mechanismus der Blutgerinnung dominieren oxydative bzw. oxydoreduktive Prozesse.

4. Zwischen Blut und Geweben besteht ein die Gerinnung des Blutes beeinflussendes dynamisches Gleichgewicht.

Ich wiederhole hier nur kurz die Ergebnisse meiner bereits veröffentlichten Arbeiten, die diese Auffassung bestätigen.

Die Steigerung der Oxydationsprozesse in vivo oder in vitro, wie z. B. eine Hyperthyreose, O_2-Einatmung oder O_2-Durchströmung, verlängern die Gerinnungszeit des Blutes; entgegengesetzte Vorgänge, wie z. B. Hypothyreose, Verabreichung von Thiouracil, Inhalationsnarkose, kardiale Dekompensation, CO_2-Einatmung bzw. -Durchströmung, verkürzen die Gerinnungszeit des Blutes.

Hyperventilation verlängert die Gerinnungszeit des Blutes. Das arterielle Blut gerinnt langsamer als das venöse. Post mortem, mit dem Aufhören der Oxydationsprozesse, tritt die Blutgerinnung ein.

Thrombin und Thrombokinase werden durch Oxydation inaktiviert. Den funktionellen Zusammenhang beweist weiterhin auch der Umstand, daß in Gefäßgebieten, in denen die Blutströmung langsamer ist, wie z. B. in varicösen Erweiterungen, sehr leicht Thromben entstehen. Es muß daran gedacht werden, daß eine Verlangsamung des Blutkreislaufes Hypoxämie bzw. Hypoxie zur Folge hat, und dieser Umstand mag auch bei Coronarthrombose eine Rolle spielen.

In letzter Zeit habe ich mich mit Gewebsreaktionen befaßt, die sich bei intravenöser Zufuhr von Thrombokinase und Heparin einstellen. Es ist bekannt, daß nach intravenöser Zufuhr von Thrombokinase die Gerinnungszeit des Blutes sich zunächst verkürzt, sich jedoch nachher verlängert. Nach der Meinung von *Schloessmann*, *Boggs*, *Fischer* und *Gutmann* ist dies mit der «Ausschüttung» der koagulationshemmenden Faktoren zu erklären. Die erwähnte Beobachtung spricht zweifellos dafür, daß die Gewebe kompensatorisch reagieren und daher der Begriff «Ausschüttung» für diese dynamische Reaktion, die Zeit erfordert und eine strenge Regel befolgt, nicht bezeichnend ist. Eben dieser Gleichgewichtszustand sichert unter physiologischen Umständen die optimale Gerinnungsfähigkeit des Blutes, und seine Störung bedeutet etwas Pathologisches. Es handelt sich also hier um einen Zusammenhang, der nach den Ergebnissen meiner Versuche der Regulation der Lungen- und Gewebsatmung untersteht.

Die Experimente wurden an Kaninchen durchgeführt. Eine Gruppe der Tiere bekam 0,4–0,6 ml Thrombokinase (Hoffmann-La Roche), die im Oxalatkaninchenplasma eine Prothrombinzeit von 35 Sekunden hervorrief und bei intravenöser Verabreichung keine intravasale Gerinnung verursachte. Die folgende Gruppe der Versuchstiere erhielt 250 E/kg Liquemin (Hoffmann-La Roche). In einer weiteren Versuchsserie wurde die Verabreichung mit der Einatmung von O_2 bzw. CO_2 kombiniert. Es wurde die Prothrombinzeit nach Quick, die Thrombininaktivierungsfähigkeit des Plasmas nach Gerendas bestimmt. Weiterhin wurden die Kinaseinaktivierungsfähigkeit des Plasmas, die Gerinnungszeit, die Rekalzifikationszeit und die Thrombingerinnungszeit geprüft. Mit Ausnahme der Thrombingerinnungszeit – die beinahe konstant bleibt und sich nur bei der O_2-Einatmung minimal verlängert, bei CO_2-Einatmung minimal verkürzt wird – haben sich die anderen Gerinnungszeiten eindeutig verändert.

Die Gerinnungszeiten verkürzen sich kurz nach Verabreichung von Thrombokinase. Diese Verkürzung ist nicht andauernd. Wenn 0,6 ml gegeben werden kann nach 20–30 Minuten, wenn aber nur 0,4 ml, nach 120 Minuten eine deutliche Verlängerung beobachtet werden.

Bei Kaninchen, die nach Kinase- bzw. nach Heparinverabreichung während 20 Minuten O_2 oder 5mal während je einer Minute (mit Pausen von je ½ Minute) CO_2 eingeatmet haben, konnte man feststellen, daß die Einatmung von Sauerstoff die Gerinnungszeiten verlängert, die Einatmung von Kohlensäure sie verkürzt (Abb. 2 und 3).

Wie bereits erwähnt, verändern sich die anderen Gerinnungszeiten ebenso wie die Prothrombinzeit (s. Abb. 4 und 5).

Die Verlängerung der Gerinnungszeiten kann mittels Thrombokinase normalisiert und

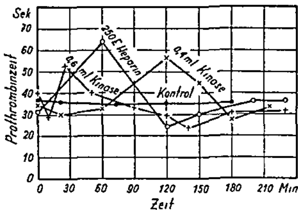


Abb. 1.

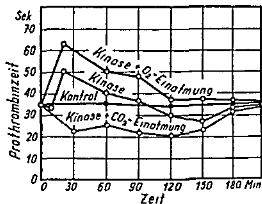


Abb. 2.

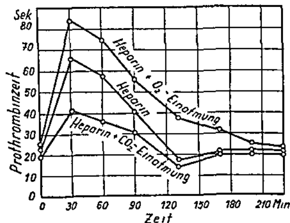


Abb 3

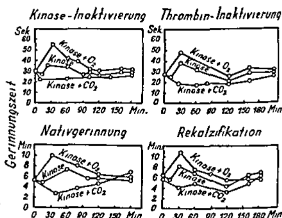


Abb 4.

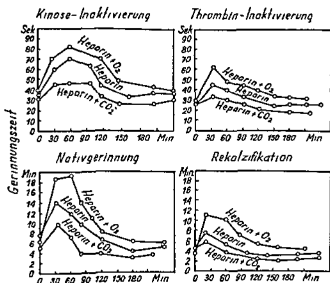


Abb. 5.

mit Toluidinblau, Protaminsulfat und normalem Plasma stark verringert werden. Das Fibrinogen verändert sich im Laufe der Versuche nur minimal. Da die Gerinnungszeiten mit Kinase wieder normalisiert werden können, ist es klar, daß diese minimalen Fibrinogenveränderungen nicht als Ursache der Gerinnungszeitverlängerungen betrachtet werden können.

Nach Verabreichung von Thrombokinase treten also koagulationshemmende Faktoren auf. Es muß aber betont werden, daß sie nach einer gewissen Zeit neuen, koagulationssteigernden Faktoren Platz machen; dadurch scheint meine Auffassung, wonach die Gewebskinase mit der Plasmakinase identisch ist, bestätigt zu sein. Diese ins Blut gelangte Kinase wird durch einen reversiblen Vorgang inaktiviert und kann je nach Bedarf wieder aktiviert werden.

Offenbar vermag der gesunde Organismus die Gerinnungsfähigkeit des Blutes nach künstlich verursachten Veränderungen in einem gewissen Grade zu kompensieren. Der kranke Organismus hat diese Fähigkeit verloren, und es können höchstens unkoordinierte Kompensationsversuche beobachtet werden.

Meiner Auffassung nach gehört auch die Frage des Refraktärstadiums bei der Therapie der Hämophilen mit antihämophilem Globulin hierher. Diese Erscheinung wird im Sinne einer Antigen-Antikorper-Reaktion mit Neubildung von Antikörpern erklärt. Meine Versuche weisen jedoch darauf hin, daß es sich hier um eine Überkompensationsreaktion der Gewebe handelt. Diese Erscheinung ist auch durch Einatmung von 50% CO_2 + 50% Luft (10mal 5 tiefe Atemzuge mit je einer Minute Pause) zu erzielen, obwohl die Kohlensäure weder als Antigen noch als Hapten wirkt.

Die Blutgerinnungszeit von Hämophilen kann durch Einatmung von Kohlensäure vorubergehend normalisiert werden, aber nach mehrfacher Wiederholung wird die Wirkung immer schwächer. Auf die Verkürzung der Gerinnungszeit folgt eine ständig anwachsende Verlängerung und in extremen Fällen ist eine Verlängerung von 1 Stunde bis auf 17 Stunden wahrzunehmen.

Ich habe Hämophilen 500–1000 E Heparin i.v. verabreicht, worauf die Blutgerinnungszeit nach einer halben Stunde sich von 1 Stunde auf 25 Minuten verkurzte. Meiner Meinung nach beweist auch diese Beobachtung die Bedeutung der kompensatorischen Gewebsreaktionen.

Zusammenfassung. An Hand von Versuchen in vitro und in vivo wurde festgestellt Steigerung der Oxydationsvorgänge verringert die Gerinnungsfahigkeit des Blutes, und umgekehrt: Verringerung der Oxydation bzw. Reduktion steigert sie. Diese Erscheinung wird durch die (Lungen- und Gewebs-) Atmung selbst gesteuert; Atmung, Kreislauf und Blutgerinnung stellen eine funktionelle Einheit dar. Es ist wahrscheinlich, daß die Blutgerinnung durch Oxydoreduktionsprozesse geregelt wird.

Zwischen dem zirkulierenden Blut und den Geweben besteht ein dynamischer Gleichgewichtszustand, der die Gerinnungsfahigkeit des Blutes auf optimalem Niveau hält und durch kompensatorische Reaktionen aufrechterhalten wird. Dies hat zur Folge, daß – je nach Bedarf – die Koagulation steigernde oder hemmende Faktoren ins kreisende Blut gelangen. In diesem Regulationsmechanismus spielt die Gewebskinase, die wir mit der Plasmakinase als identisch betrachten, eine wichtige Rolle. Unter pathologischen Umständen wird das erwähnte dynamische Gleichgewicht gestort In diesem Falle sind im Organismus uberkompensatorische Reaktionen zu beobachten bzw. auszulösen. Die bei der Behandlung (antihämophiles Globulin) der Hämophilie beobachtete Verschlechterung halten wir nicht fur eine Antigen-Antikorper-, sondern fur eine Überkompensationsreaktion.

Résumé. Des essais in vitro et in vivo ont montré qu'un accroissement des processus d'oxydation diminue la coagulabilité du sang et réciproquement. Ce phénomène est réglé par la respiration elle-même (pulmonaire et tissulaire); la respiration, la circulation et la coagulation sanguine constituent une unité fonctionnelle. Il est vraisemblable que la coagulation du sang est réglée par des processus d'oxydo-réduction.

Entre le sang circulant et les tissus existe un équilibre dynamique qui maintient la coagulabilité sanguine à un niveau optimum et qui est entretenu par des réactions de compensation. Il s'ensuit que, selon le besoin, des facteurs coagulants ou anticoagulants sont déversés dans le torrent circulatoire. Dans ce mécanisme de régulation, la kinase tissulaire, que nous

(globuline antihémophilique) ne nous paraît pas découler d'une réaction antigène-anticorps, mais plutôt d'une surcompensation.

Summary. In vivo and in vitro experiments proved that an enhancing of the oxidative processes lessens the coagulability of the blood whilst, otherwise, decrease of oxidation respectively reduction enhances it. This phenomenon is regulated by the pulmonary and tissular respiration itself. Respiration, circulation and blood coagulation form a functional unit. It is plausible that the blood coagulation is controlled by oxydo-reduction. There is a state of dynamic equilibrium between the circulating blood and the tissues which keeps the coagulability of the blood at optimum level. This equilibrium is maintained by compensatory reactions due to which—according to need—coagulants or anticoagulants stream towards the circulating blood. In this mechanism an important part is being played by the tissue kinase which we consider as identical with the plasma kinase. Under pathological conditions the above mentioned dynamic equilibrium is disturbed. In such an organism overcompensatory reactions may be observed, respectively provoked. We regard the aggravation found in connection with the treatment of hæmophilia with antihæmophilic globulin as being caused not by an antigen-antibody reaction but by an overcompensatory mechanism.

Zur Frage der Gerinnungsfaktoren und der Kreislaufregulation

(Ausstellung)

E. Perlick und W. Kalkoff

II. medizinische Universitätsklinik (Direktor: Prof. R. Emmrich)
und Institut für experimentelle Pathologie (Direktor: Prof. F. Palme)
der Martin Luther-Universität, Halle/Saale (Deutschland)

Die pressorezeptorischen Kreislaufreflexe wirken nicht nur auf die nervöse Regulation der peripheren Gefäße und der Herzaktion, sondern sie irradiieren außerdem fast auf alle Organe und Funktionssysteme des Körpers in einem mehr oder weniger großen Ausmaß (*Kisch, Schweitzer*). Die Frage, inwieweit die Pressorezeptoren die Blutgerinnung beeinflussen, sollte mit den vorliegenden Untersuchungen geklärt werden.

Methodik

Nach Freilegung der beiden Carotiden bei 13 Hunden in Morphium-Chloralose-Narkose wurde folgende Versuchsanordnung in zwei Richtungen angesetzt:

1. *Erregung der Pressorezeptoren* durch pulsatile endosinuale Druckerhöhung in beidseits angelegten Carotissinuspräparaten nach *E. Koch*. Weitere Einzelheiten der Methodik sind den Arbeiten von *Palme* sowie *Palme* und *Haussler* zu entnehmen. Insgesamt 4 Versuche.

Bei diesem Vorgehen wird die zentrale Vasomotorenerregung gehemmt, und es kann dadurch eine reflektorische Senkung des Blutdrucks sowie der Herzfrequenz erreicht werden.

2. *Ausschaltung der Pressorezeptoren.* Insgesamt 9 Versuche. Die freigelegten Sinusaortennerven wurden nacheinander in verschiedener Reihenfolge durchschnitten. Da eine Ausschaltung der Aortennerven, die beim Hunde bekanntlich mit dem Vagus in einer gemeinsamen Nervenscheide verlaufen, selten vollständig gelingt, wurden in der Mehrzahl der Fälle beide Nn. vagi durchtrennt und auf ein isoliertes Aufsuchen der Aortennerven verzichtet.

Nach der Durchschneidung der vier Pressorezeptoren steigt der Blutdruck auf eine Höhe, die der maximalen Erregung des enthemmten Vasomotorenzentrums entspricht.

Die Blutdruckkontrolle erfolgte in zeitlichen Abständen blutig aus der Arteria femoralis über ein Hg-Manometer auf einem Rußkymographion.

Die Gerinnungsfaktoren wurden nach folgenden Verfahren bestimmt: Prothrombin, Faktor V und VII nach der Methode von *Koller, Loeliger* und *Duckert*, Heparin-Antithrombin nach den Verfahren von *Schwarz, Wanner* und *Koller*.

Ergebnisse

1. Unter dem Einfluß der fortlaufend verabreichten Narkose ist eine zunehmende Verminderung der einzelnen Faktoren, wie Prothrombin, Faktor V und VII, zu beobachten, während das Heparin-Antithrombin in einem gewissen Streubereich unverändert bleibt.

2. Während einer pulsativen endosinualen Druckerhöhung sieht man bereits während der [illegible]
kun [illegible]
thre [illegible]
V u [illegible]
steigen aber nach mehreren Stunden im deutlichen Gegensatz zum fallenden Heparin-Antithrombin steil an. Offenbar ist es gleichgültig, ob die endosinuale Druckerhöhung zu einer langdauernden Blutdrucksenkung führt, denn sowohl eine unwesentliche Senkung des Blutdruckes als auch eine nachhaltige reflektorische Blutdrucksenkung lösen den gleichen Effekt aus

Nach der Vagusdurchschneidung und Entlastung beider Sinuspräparate, also nach einer funktionellen Ausschaltung aller Pressorezeptoren, ist die Zunahme des Faktors VII und des Prothrombins verstärkt. Im Gegensatz dazu tritt in dieser Phase bei dem stark erhöhten Faktor V ein plötzlicher Aktivitätsabfall ein. Dieses Geschehen wird in dem vorliegenden Versuch als eine paradoxe Reaktion gedeutet.

3. Die folgenden Versuche befassen sich mit der Frage, ob der Anstieg der Faktoren V und VII sowie des Prothrombins Folge einer Vagusdurchschneidung oder Folge einer Pressorezeptorenausschaltung ist.

Nach Durchtrennung der Sinusnerven und auch nach einer unvollständigen Aortennervendurchschneidung beobachtet man einen Anstieg des Heparin-Antithrombins und [illegible]
g [illegible]
s [illegible]
Faktor V, VII und Prothrombin, während das Heparin-Antithrombin leicht absinkt. Eine am Ende des Versuches durchgeführte Adrenalininfusion von 7 γ/kg/min. führt zu einer

spontanen Erhöhung des Faktors V ohne wesentliche Beteiligung der übrigen Gerinnungsfaktoren.

4. In einem gewissen Gegensatz zu den vorgenannten Beobachtungen stehen die folgenden Versuchsergebnisse. Die Vagotomie allein führt zur Erhöhung der Gerinnungsaktivität des Blutes mit besonderer Beteiligung des Faktors V. Daß bereits eine teilweise Verminderung der pressorezeptorischen Hemmung nach der Vagotomie diese Wirkung auslöst, dürfte auf eine erhöhte Reaktionsbereitschaft zurückzuführen sein. Dafür spräche der hohe Ausgangswert der Blutkonzentration von Faktor V. Nach anschließender Skelettierung der Carotissinuswand beiderseits, durch die, wie der starke Blutdruckanstieg beweist, die beiden Sinusnerven pressorezeptorisch unwirksam geworden sind, erfolgen bei den Gerinnungsfaktoren mehrphasische Schwankungen. Deren Deutung ist jedoch nicht sicher möglich. Erst nach zentraler Durchschneidung beider Sinusnerven oberhalb des Paraganglion caroticum steigen die Gerinnungsfaktoren ohne Veränderung des Blutdruckes an.

5. Eine zentrale Hemmung mit Erniedrigung des Sympathiko- und Erhöhung des Vagotonus, ausgelöst durch eine endosinuale Druckerhöhung, kann zu einem sofortigen Faktor-V-Anstieg führen. Die nachfolgende Durchschneidung der Aortennerven und des Vagus bei gleichzeitiger Erhaltung der Sinusnerven löst dann die bereits beschriebenen Veränderungen aus. Eine Durchtrennung der Sinusnerven, die vorher bereits durch Druckentlastung funktionell ausgeschaltet waren, bleibt wirkungslos. Inwieweit die kurzfristigen Wirkungen auf die Milzexstirpation zurückzuführen sind, kann erst nach weiteren Erfahrungen entschieden werden.

Koch, E. Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufes. Steinkopff, Dresden und Leipzig 1931. – *Palme, F.* Exp. Med. Surg. 9, 404 (1951). – *Palme, F.*, und *Haussler, H.*, im Druck. – *Perlick, E.* Z. ges. inn. Med. 9, 181 (1954). – *Schweitzer, A.* Die Irradiation autonomer Reflexe. Karger, Basel 1937.

Zusammenfassung. 1. Ein den Blutdruckänderungen entsprechendes Verhalten des Faktors V kann während einer relativ hoch dosierten i.v. Adrenalininfusion nachgewiesen werden, die eine kräftige Blutdrucksteigerung hervorruft. Mit dem Infusionsbeginn steigt der Faktor V allein sofort steil an, kehrt aber bereits innerhalb von Minuten, noch während der anhaltenden Adrenalininfusion, zu den Ausgangswerten zurück.

2. Dagegen ist im allgemeinen der maximale Anstieg der Faktoren nach Durchschneidung aller Pressorezeptoren erst erreicht, wenn der Blutdruckeffekt bereits abgeklungen ist.

3. Schließlich muß betont werden, daß sowohl nach den Durchschneidungsversuchen als auch nach Reizung der Pressorezeptoren die Veränderungen der einzelnen Gerinnungskomponenten nicht immer den Blutdruckänderungen richtungsmäßig folgen. Vielmehr findet man in einzelnen Fällen paradoxe Reaktionen. Nach anderen experimentellen Erfahrungen von *Perlick* stehen diese Umkehrreaktionen der Faktoren, besonders des Faktors V, in einem engen Zusammenhang mit der jeweiligen Ausgangslage der humoralen Substanzen.

Résumé. 1. Pendant une infusion i. v. d'adrénaline à hautes doses, les variations du facteur V correspondent aux fluctuations de la pression sanguine, qui est fortement augmentée. Au début de l'infusion le facteur V augmente rapidement pour retourner après quelques minutes à sa valeur initiale, malgré l'infusion continue d'adrénaline.

2. En revanche, l'augmentation maximum des différents facteurs de coagulation après section de tous les pressorécepteurs n'est atteinte, en général, seulement lorsque l'effet sur la pression sanguine a disparu.

3. Remarquons enfin qu'aussi bien lors de la section des pressorécepteurs que de leur excitation les variations des différents facteurs de coagulation ne se font pas toujours dans la même direction que la pression sanguine. Dans quelques cas on observe plutôt des réactions paradoxales.

Selon d'autres expériences de *Perlick*, ces réactions inversées des facteurs de coagulation (surtout du facteur V) sont dues aux conditions humorales de départ.

Summary. 1. An alteration of factor V according to the blood pressure fluctuations can be demonstrated during an i.v. suprarenin-infusion of relative high dose, which causes a rapid blood pressure increase. With the beginning of infusion factor V alone shows at once a rapid increase, but within a few minutes even during the continuation of suprarenin-infusion it will return to the initial values.

2 In contrast to it the maximum of increase of the different coagulating factors after dissection of all the pressoreceptors is reached only, when the blood-pressure effect is diminished.

3. Finally it must be emphasized, that after elimination experiments as well as after stimulation of the pressoreceptors the alteration of the different coagulative components not always follows the blood pressure in its line of direction. In the contrary in these cases we may observe paradoxical reactions.

According to other experimental experiences of *Perlick* the inverse reactions of the factors, especially of factor V, are due to the occasional humoral initial values.

Importance of Disulfide in Blood Clotting

E. D. Warner and J. R. Carter

Department of Pathology, State University of Iowa, Iowa City (Iowa, U.S.A.)

In spite of recent advances in the field of blood coagulation, the chemical interaction of the clotting factors still is poorly understood. It appeared rather likely to us that the biological activity of the protein clotting factors might be dependent upon certain reactive ... ctivity. On this assump- ... protein chemists to the ... groups, sulfhydryl and disulfide, were selected for initial attention, because rather specific compounds for blocking the activity of these groups had been developed and utilized in studies on other biologically active proteins.

In a publication two years ago (3), we presented evidence that alkylating agents and mercaptide forming agents did not inhibit the conversion of prothrombin to thrombin. These agents, in the concentrations used, are recognized for their capacity to inhibit the activity of -SH groups. In sharp contrast, was the inhibitory effect of -SH compounds and of sodium sulfite These are compounds, which, in the concentrations used, are recognized as capable of altering disulfide linkages. The experimental evidence indicated that the effect was on the prothrombin rather than on the other recognized clotting factors. In this work dog plasma was used as the source of the prothrombin.

More recently we have carried out similar studies using highly purified prothrombin supplied to us by *W. H. Seegers*. The results have been qualitatively similar. Quantitatively, the disulfide antagonists are even more inhibitory in their effect upon solutions of purified prothrombin than upon the prothrombin in the protein rich plasma.

Table 1
Effect of (-SH) and (-S-S-) antagonists on clotting

Reagent	Molar concentration of reagent	% thrombin yield
Iodoacetate	0.033	100
Iodoacetamide	0.033	100
Mapharsen[R]	0.033	100
p-Chloromercuribenzoate	0.0033	100
Cysteine hydrochloride	0 033	32
Cysteine hydrochloride	0 0033	75
Thioglycolic acid	0 033	58
Thioglycolic acid	0 0033	61
Glutathione (GSH)	0.033	25
BAL	0.0033	37
Sodium sulphite	0.033	20
Hydrogen peroxide	0 029	22

In table 1, inhibitory effect is indicated by decreased thrombin yield as determined by the 2-stage method. The test reagent was incubated with the buffered prothrombin in solution and the thrombin, which could be obtained from the prothrombin, determined The results are shown as percentage of the control in which saline was substituted for the test reagent. The -SH antagonists exhibited no inhibitory effect and there was no decrease in thrombin yield Iodoacetate and iodoacetamide were used as representative alkylating agents. Mapharsen[R] and p-chloromercuribenzoate were used as mercaptide forming agents. On the other hand, the disulfide antagonists had a pronounced inhibitory effect. As -SH compounds, we used cysteine hydrochloride, thioglycolic acid, reduced glutathione and BAL. These compounds are considered to be selective in altering the disulfide linkage by reducing it to the -SH form. Inhibition of clotting, also, was obtained with sodium sulfite and with hydrogen peroxide These, although considered less specific, are known to disrupt the disulfide linkage by sulfitolysis and by oxidation, respectively.

In the concentrations used, inhibitory action was dependent upon incubating disulfide antagonists with the prothrombin Adding the agents in the appropriate concentration later in the 2-stage procedure, or incubating them with the other clotting factors was not inhibitory. Any combination of the -S-S- antagonists with the prothrombin apparently is a weak one. This is indicated by the fact that reactivation of the inhibited prothrombin can be accomplished by dialysis or by suitable oxidation. The oxidation, of course, must be limited. If carried too far, the disulfide, formed by the oxidation of the -SH compounds, and that present in prothrombin will be oxidized subsequently to the thiosulphonic ester form, and prothrombin activity again will decrease.

The presence of large amounts of protein decreases the inhibitory capacity of the -SH compounds. When progressive increments of aged dog serum (fig. 1) were added to thioglycolic acid there was progressive loss of its capacity to inhibit. In the chart, thrombin

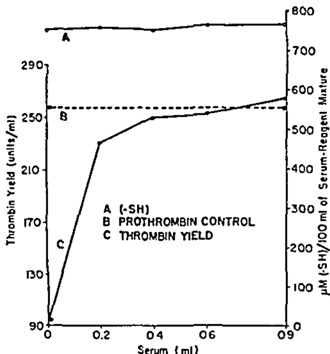


Fig. 1. Effect of protein concentration on capacity of thioglycolic acid to inhibit clotting.

yield and -SH are plotted against increments of serum. Incubation of $^1/_{10}$ molar thioglycolic acid with 4 volumes of serum before adding the acid to the prothrombin eliminated its inhibitory action, and the thrombin yield was essentially the same as that of the control. Similar results were obtained when egg albumin was substituted for the aged dog serum. This effect of the protein presumably is due to the combining of the protein with the -SH groups of the sulfhydryl compound. Any such combination, however, does not prevent the -SH from reacting with silver ions, and probably with other metallic ions also. There was no decrease in the -SH concentration when thioglycolic acid was incubated with the increasing amounts of protein, as indicated in the upper curve. The method for determining -SH, to be mentioned later, is dependent upon the reaction of the -SH with silver ions

It is commonly accepted (4) that the inhibitory effect of the disulfide antagonists indicates both the presence and the biologic importance of disulfide in the active protein. On this basis, our data, although indirect, indicate the presence of disulfide in prothrombin and the important role of this bond in prothrombin activity. It seemed pertinent, however, to obtain direct evidence. One of us (*Carter*) adapted the argentimetric amperometric method of *Kolthoff* and *Harris* (5) as modified by *Benesch* and others (1, 8, 7), to quantitative measurement of sulfhydryl in our experiments. The method, also, was adapted to quantitation of disulfide (2) in *intact* proteins The method is highly sensitive for -SH and will measure, quantitatively, less than $^1/_{10}$ micromole per ml of solution. Table 2 shows our results with this method No sulfhydryl could be detected in purified prothrombin, thrombin or fibrinogen. Freshly prepared thromboplastin (lung extract) contained a variable amount of -SH. This disappeared gradually on standing at room temperature, presumably due to oxidation, and -SH usually was no longer detectable after 30 minutes. In contrast, prothrombin did contain 4 moles of disulfide per mole on the basis of a molecular weight of 62,700. Thrombin contained no detectable disulfide, and disulfide could be detected in

Table 2
-SH and -S-S- in Clotting Factors

No.	Substance	μM -SH per 100 mg N	μM -S-S- per 100 mg N	Moles of -S-S- per mole of substance
1	Oxidized glutathione	0	1190	1.0
2	Prothrombin (1)	0	39 2	3 86
3	Prothrombin (2)	0	39 5	3 86
4	Prothrombin (3)	0	39.8	3 86
5	Prothrombin (3)	0	41.7	4.10
6	Prothrombin (4)	0	41 8	4 06
7	Thrombin (1)	0	0	–
8	Thrombin (1)	0	0	–
9	Thrombin (2)	0	0	–
10	Fibrinogen (1)	0	0	–
11	Fibrinogen (1)	0	24 2	–
12	Fibrinogen (2)	0	6 72	–
13	Thromboplastin	54–0	70	–

fibrinogen only after it was partially denatured These quantitative values for sulfur groups in the clotting factors are in good agreement with those obtained by *Laki* et al. (6) with different methods.

1 *Benesch, R*, and *Benesch, R E.* Arch Biochem. **19**, 35 (1948) – 2 *Carter, J. R.* In press. – 3 *Carter, J. R*, and *Warner, E. D.* Amer. J Physiol. **173**, 109 (1953). – 4. *Greenberg, D. M.* Amino Acids and Proteins. Thomas, Springfield 1951. Chapt IX. – 5. *Kolthoff, I. M.*, and *Harris, W. E.* Industr. Engng Chem, Anal. Ed. **18**, 161 (1946) – 6 *Laki, K.*, *Kominz, D. R.*, *Symonds, P.*, *Lorand, L.*, and *Seegers, W. H* Arch Biochem Biophys. **49**, 276 (1954). – 7 *Wald, G.*, and *Brown, P. K.* J. gen. Physiol **35**, 797 (1952) – 8. *Weissman, N*, *Schoenbach, E. B.*, and *Armistead, E. B.* J. biol Chem **187**, 153 (1950).

Summary. Sulfhydryl groups were not detectable in prothrombin and sulfhydryl antagonists did not inhibit prothrombin activity. Disulfide linkages were demonstrated in prothrombin and agents commonly recognized as specific disulfide antagonists inhibited prothrombin activity Neither sulfhydryl nor disulfide could be detected in thrombin

Zusammenfassung. Frühere Untersuchungen haben angezeigt, daß Verbindungen, welche gewöhnlich bei Enzymstudien zur Blockierung von Disulfidbindungen benutzt werden, die Aktivität des Plasmaprothrombins hemmen. Ähnliche Versuche mit einem hochgereinigten Prothrombin ergaben weitere beweiskräftige Hinweise dafür, daß bei der Prothrombinwirkung Disulfidbindungen eine wesentliche Rolle spielen. Substanzen, welche die Sulfhydrylgruppe blockieren, haben keine derartige Hemmwirkung. Kontrolluntersuchungen zeigen, daß die Hemmwirkungen der die Disulfidbindungen blockierenden Substanzen sich auf das Prothrombin und nicht auf Fibrinogen, Thrombin, Thromboplastin und Acceleratorfaktoren beziehen.

Sulfhydryl wurde durch potentiometrische Titration bestimmt. Im Prothrombin, Thrombin oder Fibrinogen wurde kein Sulfhydryl gefunden, auch entwickelte sich kein Sulfhydryl während der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Mit einer abgeänderten potentiometrischen Technik (Sulfitolyse) wurde festgestellt, daß hochgereinigtes Prothrombin annähernd 1,5% Disulfid (ausgedruckt als Cystin) enthält. In gereinigtem Thrombin wurde kein Disulfid gefunden.

Résumé. Des recherches précédentes ont montré que des produits qui, dans l'étude des enzymes, étaient ordinairement utilisés pour bloquer des liaisons de disulfures inhibent l'activité de la prothrombine dans le plasma. Des recherches semblables avec de la prothrombine très purifiée fournissent encore d'autres preuves en faveur du rôle essentiel joué par les liaisons des bisulfures sur l'action de la prothrombine. Les substances qui bloquent les groupements sulfhydryles ne possèdent pas cet effet inhibiteur. Des essais de contrôle démontrent que l'effet inhibiteur des substances qui bloquent les liaisons des disulfures se rapportent à la prothrombine et non au fibrinogène, à la thrombine, à la thromboplastine ou aux facteurs accélérateurs.
[illegible] que Dans la pro- [illegible] nent sulfhydryle; [illegible] il ne se produit pas de groupement sulfhydryle. Grâce à une modification apportée à la technique ampérométrique (sulfurolyse), on a découvert que de la prothrombine très purifiée contient, approximativement, 1,5% de disulfure (exprimé en tant que cystine). On n'a pas trouvé de disulfure dans la thrombine purifiée.

The Present State of the Converting and Accelerator Factors in Prothrombin Conversion

P. A. Owren

Department of Internal Medicine, University of Oslo, Rikshospitalet, Oslo (Norway)

The specific problem of the converting and accelerator factors in prothrombin conversion may be approached best by first presenting to you my theory of blood coagulation (fig. 1).

This theory differs from the classical theory of *Morawitz* in three main ways: 1. The effect of contact with a foreign surface is not limited to the disintegration of platelets and liberation of platelet clotting factors. Contact also activates plasma clotting factors 2. Blood thromboplastin or thrombokinase is not liberated fully formed from the platelets but is produced by an interaction of a platelet factor and the two antihemophilic factors. 3. Two other clotting factors, proconvertin and proaccelerin, are necessary in addition to thromboplastin for the rapid conversion of prothrombin to thrombin.

A short review of the history of the newer clotting factors and their synonyms will be given for orientation before we discuss the dynamics of the converting and accelerating reactions.

Proaccelerin was the first new factor discovered (19) The clue to its discovery was provided by a patient with a congenital hemorrhagic disease who was admitted to our hospital in April 1943 The patient was a 29 year old woman who had a prolonged clotting time and a prolonged Quick "prothrombin time". Her coagulation defect, however, was not corrected by prothrombin but by the addition of prothrombin free plasma. The factor lacking in her blood was subsequently prepared from adsorbed prothrombin free plasma The factor was provisionally called factor V, and is now named proaccelerin *Quick's* work (1943 [27]) also suggested the existence of a new clotting factor. He found that the prolongation of the "prothrombin time" on storage of plasma could be corrected by the addition of adsorbed

Fig. 1. *Blood Coagulation Theory of P. A. Owren.* – 1. Contact initiates blood coagulation by a) disintegration of platelets and release of the platelet lipoid thromboplastin factor, b) activation of the antihemophilic B factor (plasma thromboplastin component or PTC, Christmas factor), and c) activation of proconvertin (co-thromboplastin, SPCA, Factor VII, the stable factor). – 2. Tissue injury yields thromboplastin directly. In the blood the platelet lipoid factor, the antihemophilic A factor and the activated antihemophilic B factor interact in the presence of calcium to form thromboplastin. – 3 Thromboplastin and proconvertin combine in the presence of calcium to form convertin. – 4. Convertin together with calcium brings about a minimal conversion of prothrombin to thrombin. – 5. This initially formed thrombin starts the accelerator system, i e , the conversion of proaccelerin to accelerin. – 6. Convertin and accelerin interact in the presence of calcium to form prothrombinase. – 7. Prothrombinase in the presence of calcium produces accelerated conversion of prothrombin to thrombin. – 8. Thrombin is now in sufficient quantity to convert fibrinogen to fibrin – The system of inhibitors is not included in the scheme. The antihemophilic B factor and proconvertin are inactive in their native state probably because of binding to an inhibitor. Plasma also contains substances which inactivate thromboplastin, convertin, accelerin, prothrombinase and thrombin.

plasma, and concluded that a nonadsorbable component of prothrombin, called prothrom-

of Quick was not isolated, it may be assumed that Quick's labile factor is the same as proaccelerin.

The second new factor, *Proconvertin*, was first reported in 1947 and was then provisionally colled cofactor V (*Owren*, 1947 [20, 21]). It was discovered as a contaminant of prothrombin

preparations and accounted for the varying convertibility of such preparations in the presence of constant amounts of thromboplastin, calcium and proaccelerin Early investigations upon the formation of prothrombinase also provided evidence for the existence of this factor. It was found that thromboplastin needed two factors, factor V and cofactor V, or proaccelerin and proconvertin in present terminology, to form the final prothrombin converting principle, termed factor VI or prothrombinase. In 1949 (22) proconvertin was separated from prothrombin and the following year it was demonstrated that thromboplastin and proconvertin interact in the presence of calcium to form a principle which I have termed convertin (*Owren*, 1950 [23]).

Evidence for the existence of proconvertin was also provided by other laboratories. Studies on the clotting defect of dicumarol plasma by *Hurn* et al. (1947 [11]), *Owen* and *Bollmann* (1948 [18]), *Alexander* et al. (1948 [3]) and *Mann* (1949 [16]) revealed that dicumarol plasma was deficient in an additional clotting factor besides prothrombin. This second factor was later identified as proconvertin (*Owren*, 1950 [23], *Koller* et al., 1951 [13]). The discovery of patients with a hemorrhagic disease due to a congenital lack of proconvertin by *Alexander* et al. (1951 [6]), *Aas* (1952 [1]), *Owren* (1952 [25]) and others has provided the final proof of the existence of this factor. The interaction of thromboplastin and proconvertin to form a more potent principle was also indicated from the work of *Jacox* (1949 [12]), *Alexander* et al. (1948, 1949, 1950 [3, 4, 5]) and *Mann* et al. (1949, 1951 [16, 17]). They demonstrated by different methods that a preliminary incubation of tissue thromboplastin with serum potentiates thromboplastin's effect on the conversion of prothrombin to thrombin. The factors in serum responsible for this potentiation is proconvertin.

[illegible]

present the antihemophilic A factor.

Synonyms of the new clotting factors are given in table 1

Table 1
Synonyms of various clotting factors

Antihemophilic B factor	Proconvertin	Proaccelerin
Plasma thromboplastin component (PTC) (*Aggeler* et al., 1952)	Co-factor V (*Owren*, 1947)	Factor V (*Owren*, 1943)
Christmas factor (*Biggs* et al., 1952)	Prothrombin conversion factor (*Owen* and *Bollmann*, 1948)	Prothrombin A (*Quick*, 1943)
	Serum prothrombin conversion accelerator (SPCA) (*Alexander*, *de Vries*, *Goldstein*, 1948)	Prothrombin accelerator (*Fantl* and *Nance*, 1946)
	Co-thromboplastin (*Mann*, 1949)	Plasmatic Cofactor of Thromboplastin (*Honorato*, 1947)
	Factor VII (*Koller*, *Loeliger*, *Duckert*, 1951)	Labile factor (*Quick*, 1947)
		Plasma Accelerator (Ac) Globulin (*Ware*, *Guest* and *Seegers*, 1947)

I shall now discuss the main reactions involved in the production of the final prothrombin converting principle, termed prothrombinase, and shall follow the sequence of reactions as they are numbered in fig. 1. The experiments have been performed with my co-workers,

S. I Rapaport (Fulbright Research Scholar from California) *P. Hjort*, and *K. Aas.* Time permits only a discussion of the most important aspects of these reactions.

1. The effect of contact

It has been known for a very long time that contact with a wettable surface promotes platelet disintegration and liberates a platelet thromboplastic factor. Two other platelet factors have been described recently. the "platelet factor 1" accelerating prothrombin conversion and the "platelet factor 2" enhancing the fibrinogen-fibrin reaction. The significance of these factors is still unknown. Further investigations are needed to ascertain whether the platelet factor 1 originates from within the platelets or is plasma proaccelerin which has been adsorbed onto the platelets.

The second effect of contact, the activation of plasma factors, is still more important. *Biggs* et al (1953 [9]) first demonstrated that the antihemophilic B factor is activated by contact. *Rapaport* et al. (1954 [29]) have confirmed this finding but also have shown that contact with glass activates proconvertin. This is demonstrated in table 2 which shows the effect produced by shaking plasma with quartz glass powder upon the activity of the various clotting factors as measured in specific test systems. The activation is revealed by a shortening of the clotting time which is seen in all systems sensitive to a change in proconvertin activity (Quick's test, P and P method and specific proconvertin method) and to a change in the activity of the antihemophilic B factor.

Table 2
Activation of proconvertin and antihemophilic B factor by glass

	Clotting times	
	"Silicone" plasma sec.	"Glass" plasma sec
1 Quick's "prothrombin time"*	13.9	10.4
2 P and P method (*Owren* and *Aas*, 1951)**	30 5	24 2
3 Specific method for proconvertin (*Owren* and *Aas*, 1951)	36.3	28.2
4. Specific method for prothrombin (*Owren* and *Aas*, 1951)	31.7	31.8
5. Specific method for proaccelerin (*Owren*, 1947)	29.0	29.7
6 Specific method for antihemophilic A factor (*Rapaport* et al., 1954)	109 0	104.0
7. Specific method for antihemophilic B factor (*Rapaport* et al., 1954)	116.0	76.0

* Quick's method. The clotting time depends upon the combined activity of prothrombin, proconvertin and proaccelerin.

** P and P method (prothrombin and proconvertin method) The clotting time depends upon the combined activity of prothrombin and proconvertin

The activation of proconvertin is responsible for the shortening of Quick's prothrombin time during the first hours of storage of oxalated plasma in contact with glass before any pronounced inactivation of proaccelerin takes place. Our findings do not support the theory of *Quick* and *Stefanini* (1949 [28]) that prothrombin exists as an inactive precursor, prothrombinogen, which is activated to prothrombin by contact, a theory also advocated by *Lewis* and *Ware* (1954 [15]). Neither do they support the theory of an activation of the antihemophilic A factor nor can they be explained by the theory of *Tocantins* (1945 [31]) who ascribed the effect produced by glass to the removal of an inhibitor of thromboplastin.

2. The formation of blood thromboplastin

The term thromboplastin is used here to designate the activity which generates in shed blood and which as far as we know is equivalent to the coagulant effect of tissue thromboplastin. A defect in any of the factors which take part in the formation of blood thromboplastin: the platelet factor and the two antihemophilic factors, is overcome or compensated for by the addition of aqueous tissue thromboplastin. Therefore, the clotting test of Quick, the so-called "prothrombin time" is normal in hemophilia A and B and in thrombocytopenia. In spite of probable physical and chemical differences between tissue thromboplastin and blood thromboplastin it seems justifiable to apply the term thromboplastin or thrombokinase to this activity.

This concept also has its historical background. The term thromboplastic material or thromboplastin was originated by *Nolf* and was introduced by *Howell* in 1912 as a name for the coagulant effect of aqueous or saline tissue extracts. *Morawitz* in 1903 termed the aqueous principle in aqueous tissue extract: thrombokinase, a term which is mostly used in Europe.

Biggs and *Macfarlane* (1953 [9]) have recently used the term plasma thromboplastin for the final prothrombin converting principle which in fig. 1 is termed prothrombinase The use of the term thromboplastin in this way is confusing because the activity of prothrombinase, as well as that of convertin and accelerin, is completely different from that of tissue thromboplastin

The specific interactions of the platelet lipoid factor and the antihemophilic factors to form thromboplastin can not be discussed in detail. The two antihemophilic factors have different properties which may be used to differentiate hemophilia A from hemophilia B. Normal serum contains abundant hemophilia B factor but no hemophilia A factor. Serum, therefore, corrects the clotting defect of hemophilia B plasma, but not of hemophilia A plasma. The hemophilia B factor is adsorbed from oxalated plasma by the usual prothrombin adsorbants, whereas the antihemophilic A factor is not adsorbed. Adsorbed plasma, therefore, corrects hemophilia A but not hemophilia B plasma

3 The interaction of thromboplastin and proconvertin to form convertin

Table 3 summarizes an experiment which demonstrates the formation of convertin on incubating of tissue thromboplastin, isolated proconvertin and calcium The activity of proconvertin and convertin was tested by examining its clot promoting effect on a proconvertin deficient plasma It will be seen from the shortening of the clotting times that a rapidly increasing activity is generated by incubation of thromboplastin and proconvertin in the presence of calcium, whereas no reaction takes place in the absence of calcium. This experiment demonstrates two facts· 1. the interaction of thromboplastin and proconvertin to form convertin is a time consuming reaction, 2. the reaction needs the presence of calcium.

Both these incubation mixtures were submitted to high speed centrifugation and the sediments were tested after they had been washed twice. As table 4 shows convertin, like thromboplastin can be sedimented. The washed sediment from the control experiment without calcium shows only thromboplastic activity, for it gives a long clotting time of 65 seconds on addition to proconvertin deficient plasma.

Recently *Flynn* and *Conn* (10) postulated that thromboplastin also may react directly with proaccelerin. We have also found that both the platelet lipoid factor and tissue thromboplastin can carry down some proaccelerin when sedimented from plasma or solutions of

Table 3

The formation of convertin by incubation of thromboplastin and proconvertin in the presence of calcium

Incubation time (37° C.)	Clotting times produced by incubation of	
	Thromboplastin + proconvertin with calcium	Thromboplastin + proconvertin without calcium
sec.	sec.	sec.
0	22.4	22.4
45	12.2	22.4
90	10.8	21.5
180	8.1	20.0
270	8.1	21.0
360	8 0	22 8

Test system: 0.2 ml proconvertin deficient plasma
0 2 ml adsorbed ox plasma
0 2 ml incubation mixture
0 2 ml $CaCl_2$

proaccelerin by high speed centrifugation. However, much of the proaccelerin activity is lost from the sediment by repeated washings. Therefore we believe that what has taken place is an adsorption rather than a specific interaction. Furthermore, the sediment has exactly the same clotting activity as the two separate components when tested on proaccelerin deficient plasma. Therefore, the reaction is not time consuming, and the generation of a new activity can not be postulated. This adsorption of proaccelerin is of greater interest for the problem of the so-called platelet accelerator or platelet factor 1 which may be the result of the adsorption of a little proaccelerin from the plasma onto the platelets

Table 4

Sedimentation of convertin by high speed centrifugation of an incubation mixture of thromboplastin, proconvertin and calcium

	Clotting times in the proconvertin-convertin test system	
	Incubation with calcium	Incubation without calcium
	sec.	sec
Incubation mixture	12 0	22 8
Sediment (washed twice)	14.0	65.5
Supernatant	29.5	96 5

The names proconvertin and convertin should not be misunderstood to mean that proconvertin is activated to convertin by an effect of thromboplastin without thromboplastin entering as integral part of convertin. Convertin is a particulate substance which is produced by a binding of proconvertin onto the surface of the thromboplastin particle, a binding mediated by calcium The convertin complex has its own specific properties and must not be confounded with a simple mixture of thromboplastin and proconvertin The

Table 5
The immunity of convertin to the lipid inhibitor of brain

	Clotting time in the proconvertin-convertin system (sec.)
Thromboplastin + proconvertin + Ca incubated for 6 minutes	12
Lipid inhibitor of brain:	
added before incubation	58.5
added after incubation	11.5
Convertin, sedimented, washed and re-suspended	13.5
Convertin + lipid inhibitor	14 0

specificity of convertin is also demonstrated by the fact that the lipid inhibitor of brain described by *Tocantins* blocks the interaction of thromboplastin and proconvertin whereas it has no inhibiting effect upon preformed convertin. This is demonstrated in table 5.

Purified convertin in saline solution is stable for at least 5 hours at 37° C. and for at least 2 days at 6° C. whereas it is reduced to less than 50% in one hour by addition to citrated plasma. Plasma, therefore, contains an anticonvertin. Convertin is inactivated much more rapidly than proconvertin by heating to 56° C. The high activity of convertin may be looked upon as caused by a *specific orientation of proconvertin on the surface of* the thromboplastin particle.

The mechanism of convertin formation explains our previous findings that the maximum of convertin activity generated depends upon the amount present of both thromboplastin and proconvertin (*Aas*, 1952 [1], *Owren*, 1952 [25]).

4. The initial phase of slow thrombin formation by convertin and calcium

Convertin and calcium are able to convert prothrombin to thrombin slowly in the absence of proaccelerin or accelerin. This may be demonstrated by adding convertin to a parahemophilia plasma which is completely free of proaccelerin or to a solution of prothrombin prepared free of proaccelerin and accelerin Such an experiment is illustrated in fig 2.

5. The activation of proaccelerin to accelerin by thrombin

We have previously confirmed the findings of *Ware* and *Seegers* that proaccelerin is activated to accelerin by thrombin. *Biggs* and *Macfarlane* (1953 [8]) have recently denied this. They claim to have found that the clot accelerating effect of thrombin can also be demonstrated when thrombin is preincubated with other factors such as platelets and prothrombin. Therefore they *have suggested that the effect of thrombin* may have other explanations than an activation of proaccelerin to accelerin.

The concept that thrombin accelerates prothrombin conversion *only* through the activation of proaccelerin to accelerin is verified by the following findings. The same maximum of accelerin activity is produced by the addition of a solution of purified thrombin to oxalated normal plasma, proconvertin deficient plasma, hemophilia A plasma and hemophilia B plasma, platelet poor plasma, and a platelet poor plasma which has been adsorbed to be free of prothrombin, proconvertin and the antihemophilic B factor. The accelerating

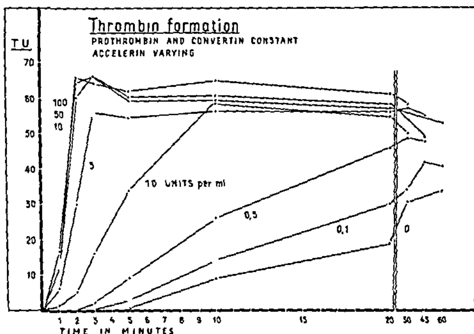


Fig. 2. The rate of thrombin formation at constant concentrations of prothrombin and convertin, optimal calcium concentration and varying accelerin concentration. Thrombin forms slowly in the absence of accelerin. Addition of even small amounts of accelerin enormously increases the rate of thrombin formation.

effect of thrombin, therefore, is independent of prothrombin, proconvertin, platelet factors and the antihemophilic factors. We have also found that addition of purified thrombin to a solution of purified proaccelerin of the same concentration as proaccelerin in normal plasma produces the same accelerin activity as addition of thrombin to normal plasma. Furthermore, addition of thrombin to parahemophilia plasma does not produce any clotting accelerating effect at all. It may be concluded, therefore, that proaccelerin is activated to accelerin by thrombin and that this activation is independent of all other clotting factors. This activation can not come into play during the physiological clotting process until a minimal amount of thrombin is first formed.

6. The interaction of convertin and accelerin to form prothrombinase

Bordet and *Gengou* (1904) first demonstrated that serum contains a very active prothrombin converting principle. In 1947 (20) I termed this principle factor VI or prothrombinase. It is formed by a reaction which combines convertin and accelerin in the presence of calcium. This reaction is also time consuming and the prothrombinase formed can be isolated by high speed centrifugation. Table 6 summarizes an experiment which illustrates that pro- [illegible]

[illegible]

adsorbed prothrombin and proconvertin free ox plasma. The accelerin was then precipitated by dilution and acidification.

It will be seen that prothrombinase activity is independent of thromboplastin, proconvertin or proaccelerin. The clotting activity of thromboplastin, convertin and Russell

Table 6

Comparison of the clotting promoting effect of brain thromboplastin, convertin, Russell viper venom and prothrombinase on various pathological plasmas

	Plasmas recalcified without thromboplastin					
	Normal	Hemophilia A	Hemophilia B	Proconvertin deficient	Proaccelerin deficient	Fibrinogen
Buffer	ca 1½ min.	ca 10 min.	ca. 10 min	1½–2 min.	ca. 8 min.	>8 min.
Thromboplastin	15.0 sec.	15.1 sec.	14.9 sec.	65.0 sec.	70.0 sec.	>8 min.
Convertin (sedimented, washed and resuspended)	11.5 sec.	11.4 sec.	11.7 sec.	11.9 sec	40.5 sec.	>8 min.
Russell viper venom + crude cephalin	5.0 sec	5.1 sec	5.3 sec.	5.2 sec	40 sec.	>8 min
Prothrombinase (sedimented, washed and resuspended)	7.2 sec	7.6 sec.	7.2 sec	7.9 sec.	8.0 sec.	>8 min.

viper venom + crude cephalin have been included in table 6 to illustrate the relation between these various substances and prothrombinase.

Prothrombinase is relatively stable in saline solution but is inactivated when added to plasma or serum.

Conclusion

Contact with a foreign surface not only produces platelet disintegration and liberates platelet clotting factors but also activates the antihemophilic B factor and proconvertin. These two substances, therefore, are assumed to exist in the circulation in a less active form. Glass contact does not influence antihemophilic A factor, prothrombin or proaccelerin activity.

Plasma thromboplastin arises during spontaneous clotting from a platelet factor and at least two plasma factors. It is equivalent in activity to tissue thromboplastin and it does not act directly upon prothrombin

Thromboplastin and proconvertin interact to form convertin. This reaction has been shown to involve the binding of proconvertin onto the thromboplastin particle by calcium.

Convertin is a specific intermediate which has been isolated by high speed centrifugation and which has properties completely different from a mixture of thromboplastin and proconvertin

Convertin and accelerin have been found to combine to form the final prothrombin converting principle which has been termed prothrombinase. Prothrombinase is sedimented by high speed centrifugation and produces rapid clotting of plasma in the absence of thromboplastin or its precursors, of proconvertin or of proaccelerin.

1. *Aas, K.* Prokonvertin og konvertin. Thesis. Oslo 1952. – 2. *Aggeler, P. M., White, S. G., Glendening, M. B., Page, E. P., Leake, T. B.*, and *Bates, G.* Proc Soc. exp. Biol. (N.Y.) 79, 692 (1952). – 3 *Alexander, B., De Vries, A.*, and *Goldstein, R.* J clin. Invest. 27, 523 (1948). – 4. *Alexander, B.*, and *De Vries, A.* Blood 4, 747 (1949). – 5 *Alexander, B., Goldstein, R.*, and *Landwehr, G.* J. clin. Invest. 29, 881 (1950) – 6. *Alexander, B., Goldstein, R., Landwehr, G.*, and *Cook, C. D.* J. clin. Invest 30, 596 (1951). – 7. *Biggs, R., Douglas, A. S., Macfarlane, R. G., Dacie, J. V., Pitney, W. R., Merskey, C.*, and *O'Brien, J. R.* Brit. med. J 1953/II, 1378. – 8. *Biggs, R.*, and *Macfarlane, R. G.* Human blood coagulation. Blackwell scientific publications, Oxford 1953 – 9. *Biggs, R., Douglas, A. S.*, and *Macfarlane, R. G.* J. Physiol. 122, 538 (1953) – 10 *Flynn, J. E.*, and *Conn, R. W.* Amer. J. Physiol 175, 289 (1954). – 11 *Hurn, M., Barker, N. W.*, and *Mann, F. D.* Amer. J. clin. Path 17, 712 (1947) – 12. *Jacox, R. F.* J clin. Invest. 28, 493 (1949). – 13. *Koller, F., Loeliger, A.*, and

Duckert, F., Acta haemat (Basel) 6, 1 (1951). – 14. *Koller, F., Loeliger, A.*, and *Duckert, F.*: Rev. Hémat. 2, 156 (1952). – 15. *Lewis, H. L.*, and *Ware, A. G.*: Blood 9, 520 (1954). – 16. *Mann, F. D.*: Amer. J clin. Path. 19, 861 (1949). – 17. *Mann, F. D.*, and *Hurn, M.*, Amer. J. Physiol. 164, 105 (1951). – 18. *Owen, C A.*, and *Bollmann, J. L.*: Proc Soc. exp. Biol. (N.Y.) 67, 231 (1948) – 19. *Owren, P. A.* Det Norske Videnskaps-akademi i Oslo, Årbok 1944, 21. – 20. *Owren, P. A.*: Acta med. scand. 1947, Suppl. p. 194 – 21. *Owren, P. A.* Bull. Acad. suisse Sci. méd. 3, 163 (1947). – 22. *Owren, P. A.*, and *Bjerkelund, C.* Scand. J. clin. Lab. Invest. 1, 162 (1949). – 23. *Owren, P. A.*: Proc. III. Congr. int. Soc. Hemat. Cambridge, England, 1950, pp. 22, 379, 475. Grune & Stratton, New York 1951. – 24. *Owren, P. A.*, and *Aas, K.* Scand. J. clin Lab. Invest. 3, 201 (1951). – 25. *Owren, P. A.*: Trans. 5th Conf on Blood Clotting and Allied Problems. Josiah Macy Jr. Foundation 1952, p. 92 – 26. *Pavlovsky, A.* Blood 2, 185 (1947). – 27 *Quick, A. J.* Amer. J Physiol. 140, 212 (1943). – 28. *Quick, A. J.*, and *Stefanini, M.* J Lab. clin Med. 34, 1203 (1949) – 29. *Rapaport, S. I., Aas, K.*, and *Owren, P. A* Scand. J Lab. clin. Invest 6, 82 (1954). – 30. *Rapaport, S. I, Aas, K.*, and *Owren, P A.* In print. – 31. *Tocantins, L. M.* Amer. J. Physiol 143, 67 (1945).

Summary. Contact initiates blood coagulation in three ways: liberation of the platelet lipoid factor and activation of both the antihemophilic B factor and of proconvertin which circulate as less active forms. Blood thromboplastin, which is equivalent in effect to tissue thromboplastin, is produced by an interaction of the lipoid factor, the antihemophilic A factor and the activated antihemophilic B factor in the presence of calcium. The interaction of thromboplastin and activated proconvertin in the presence of calcium produces convertin which brings about a slow conversion of prothrombin to thrombin. The pro*accelerin-accelerin-system is initiated by the first thrombin formation and enters as a* secondary reaction of decisive influence on the rate of thrombin formation. In the presence of the lipoid factor Russell viper venom acts like convertin and consequently independently of proconvertin. The lipid inhibitor of brain described by *Tocantins* blocks the interaction of thromboplastin and proconvertin, whereas the soy bean inositol phosphatide inhibitor of *Overman* and *Wright* acts like an anticonvertin. The various reactions are discussed.

Zusammenfassung. Kontakt bewirkt auf drei Arten Blutkoagulation: Der Blutplättchen-Lipoidfaktor wird in Freiheit gesetzt und sowohl der antihamophile B-Faktor als auch das Proconvertin, die als weniger aktive Formen zirkulieren, werden aktiviert. In Gegenwart von Calciumionen wird durch das Zusammenwirken von Lipoidfaktor, antihämophilem A-Faktor und aktiviertem antihamophilem B-Faktor das Thromboplastin des Blutes gebildet, das dem Gewebethromboplastin in der Wirkung gleichkommt. In der Reaktion von Thromboplastin mit aktiviertem Proconvertin in Gegenwart von Calciumionen wird Convertin gebildet, das eine langsame Umwandlung von Prothrombin in Thrombin bewirkt. Das Proaccelerin-Accelerin-System wird durch dieses primar gebildete Thrombin aktiviert und tritt als sekundares System von entscheidendem Einfluß auf die Geschwindigkeit der Thrombinbildung in die Reaktion ein. Das Russell-Vipern-Gift reagiert in Anwesenheit von Lipoidfaktor wie Convertin, also unabhängig von Proconvertin. Der von *Tocantins* beschriebene Lipoidinhibitor aus Gehirn blockiert die Reaktion des Thromboplastins mit Proconvertin, wahrend der Inosit-Phosphatid-Inhibitor aus Sojabohnen von *Overman* und *Wright* eine Anticonvertinaktivität zeigt Die verschiedenen Reaktionen werden diskutiert.

Résumé. La coagulation du sang est déclanchée, par contact, de trois manières différentes: libération du facteur lipoïdique des plaquettes, activation du facteur antihémophilique B et de la proconvertine qui se trouvent normalement dans le sang à un stade

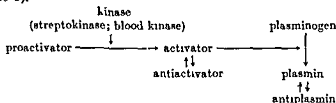
boplastine et de la proconvertine activée, en présence de calcium, produit de la convertine qui, à son tour, provoque la transformation lente de la prothrombine en thrombine. Le système proaccélérine-accélérine est mis en branle par la première formation de thrombine et exerce une influence décisive, comme réaction secondaire, sur le taux de formation de la thrombine. En présence du facteur lipoïdique, le venin de la vipère de Russell agit comme la convertine, donc indépendamment de la proconvertine. L'inhibiteur lipidique cérébral décrit par *Tocantins* bloque l'interaction de la thromboplastine et de la proconvertine, tandis que l'inhibiteur d'*Overman* et *Wright* (inositol phosphatide de la fève de soya) agit comme anticonvertine. Les différentes réactions sont discutées.

Components Interacting in the Formation of Plasminogen Activator in Human Blood

S. Mullertz

Biological Institute, Carlsberg Foundation, Copenhagen (Denmark)

Recent studies have led to a new concept of the fibrinolytic enzyme system in blood (2, 3, 4) (scheme 1).



Scheme 1.

Streptokinase was found to produce large amounts of a plasminogen activator in human blood (4). It was also found that spontaneously active human blood contained an excess of a similar activator (2), which was formed by a blood kinase, with the same effect as streptokinase (3). An antiactivator was demonstrated in blood globulin fractions (3). Activator was assumed to be formed from an inactive precursor (2, 4). In the present paper new observations are presented, which indicate that at least two components in human blood are involved in the formation of activator.

Activator activity was determined by the standard fibrin plate method (1). The bovine fibrin substrate of this method contains large amounts of plasminogen; the plasminogen is activated by

were prepared from normal and spontaneously active serum by isoelectrical precipitation at pH 5 3 (2, 4)

The stability of the components, necessary for the formation of activator, was studied using normal human globulin and spontaneously active human globulin (2).

Samples were adjusted to different pH-values, heated at different temperatures for 30 minutes, cooled, neutralized and adjusted to identical volumes. An excess of streptokinase was added to each sample and the amount of activator, which was formed, was determined (fig. 1).

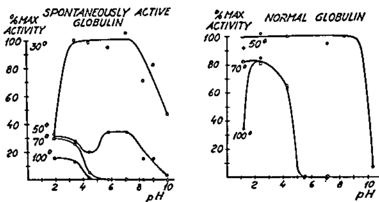


Fig. 1. pH of optimum stability of the precursor components of the plasminogen activator in spontaneously active globulin and in normal globulin.

The amount of spontaneously formed activator, which was present in the different samples of active globulin, was maximally 2% of the total amount, which was formed by addition of streptokinase, and was left out of consideration. In normal globulin the precursor components were very stable at neutral or acid reactions. In active globulin they appeared to be much more labile especially at acid pH. However, activator was found to be very labile at acid reactions and at temperatures above 37° C. (3). Therefore, the lability of the precursor components in active globulin might be explained by a transformation of stable proactivator into labile activator during the heating procedure by the blood kinase (see scheme 1).

In the next experiment the stability of the components of the activator system was studied at pH 7.4 and 22° C.

The precursor components were studied in normal globulin and in active globulin. The activator was studied using a preparation of normal globulin activated by an excess of streptokinase The spontaneously formed activator in active globulin was also estimated. The solutions were left at 22° C. and samples were withdrawn at different lengths of time. Activator was determined directly. For the determination of precursor components, excess of streptokinase was added and the amount of activator, which was formed, was determined

Normal globulin was found to yield an unchanged amount of activator for many hours (fig. 2, curve a), while active globulin yielded a rapidly decreasing amount of activator (fig. 2, curve c).

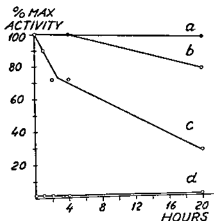


Fig. 2. Stability at 22° C. and pH 7.4 of the components of the activator system in human globulin. Curve a, b, c, and d see text.

The amount of spontaneously formed activator in active globulin was small and remained almost unchanged during the experiment (fig. 2, curve d). On the other hand, activator was stable for 4 hours and deteriorated only moderately after 20 hours (fig. 2, curve b). The results indicate that only small amounts of activator had been formed from its direct precursor in active globulin, so that a large amount of proactivator should remain. It was assumed that another factor was necessary for formation of activator and that this other factor was consumed during incubation of active globulin.

The next experiment was designed to check this assumption.

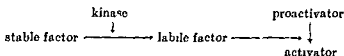
The following preparations were used: a) spontaneously active globulin, freshly prepared from serum, b) the same solution, incubated at 22° C. for 20 hours, c) normal human globulin, freshly prepared and d) streptokinase. Mixtures were prepared, excess of streptokinase was added and the amount of activator, which was formed, was determined (table 1). Two different samples of active globulin (A and B) were used. The amount of activator formed in freshly prepared active globulin was designated 100%.

Table 1

Activator activity of mixtures of active globulin, normal globulin and streptokinase. Method: Standard fibrin plate method

Mixtures	Activator activity (%)	
	Sample A	Sample B
1. Active globulin, freshly prepared Streptokinase	100	100
2. Active globulin, incubated Streptokinase	26	65
3. Normal globulin Streptokinase	20	13
4. Active globulin, freshly prepared Normal globulin Streptokinase	160	145
5. Active globulin, incubated Normal globulin Streptokinase	125	130

With incubated active globulin only 26% and 65% respectively was formed by streptokinase. When a small amount of normal globulin was added to incubated active globulin, the amount of activator, which was formed by streptokinase, increased to 125% and 130% respectively. Only 20% and 13% of the increases could be attributed to the normal globulin added to the mixtures. When normal globulin was added to freshly prepared active globulin the amount of activator formed increased to 160% and 145%. Thus, in mixtures of normal globulin and active globulin, streptokinase formed an amount of activator, which was considerably larger than the amounts formed in the separate globulin preparations. Only a small part of proactivator in active globulin was converted to activator by an excess of streptokinase, while this conversion was made more complete by addition of normal globulin. Hence streptokinase cannot be assumed to react directly with proactivator, but another factor must be involved. This factor is evidently present in a stable form in normal globulin but in a labile form in active globulin. It is assumed to be present in excess in normal globulin, but to be the limiting factor in active globulin. A tentative explanation is proposed in the following scheme.



Scheme 2.

Streptokinase is a potent kinase It probably converts large amounts of stable factor into labile factor so quickly that all proactivator is transformed into activator before the labile factor is destroyed. In active globulin only small amounts of kinase are present and the conversion of stable factor to labile factor is rather slow. The labile factor is probably destroyed quickly at 37° C. and even at 22° C. Consequently only small amounts of proactivator are transformed into activator in active globulin under these conditions.

This investigation was aided by grants to Dr. *T. Astrup*, Copenhagen, from the National Danish Association against Rheumatic Diseases and from the Josiah Macy, Jr. Foundation, New York.

1. *Astrup, T.*, and *Mullertz, S* Arch. Biochem. Biophys. **40**, 346 (1952). – 2. *Müllertz, S.*. Proc. Soc. exp. Biol (N.Y.) **82**, 291 (1953). – 3 *Mullertz, S.* Proc. int. Conf. Thrombosis and Embolism, Basel 1954, p. 79. – 4. *Müllertz, S.*, and *Lassen, M.* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **82**, 264 (1953). – 5 *Lassen, M.* Acta physiol. scand. **27**, 371 (1952)

Summary. Streptokinase produces large amounts of plasminogen activator in human blood. The stability of the components in blood, which are necessary for formation of activator, was studied at different pH-values and temperatures. A higher stability was observed in globulin from normal blood as compared with globulin from spontaneously active blood. In the latter material, the amount of activator, which could be formed by streptokinase decreased to about ¼ after incubation at 22° and pH 7.4 for 18 hours. Small amounts only of activator did form spontaneously and the largest part of the proactivator could be demonstrated unchanged in the preparation after incubation. As streptokinase did not convert all proactivator into activator in stored solutions, another component must be involved in this reaction.

Zusammenfassung. Streptokinase setzt große Mengen Plasminogenaktivator im menschlichen Blute frei. Die Stabilität der fur die Bildung von Plasminogenaktivator notwendigen Komponenten im Blut wurde bei verschiedenen pH Werten und Temperaturen untersucht. In Globulin aus normalem Blut wurde eine hohere Bestandigkeit als in spontan aktivem Blut gefunden Nach Inkubation von 18 Stunden bei 22° und pH 7,4 sank in letzterem die Menge des durch Streptokinase gebildeten Aktivators auf ¼ ab. Nur kleine Mengen Aktivator entstanden spontan, und der großte Teil des Proaktivators konnte nach Inkubation unverändert im Praparat nachgewiesen werden. Da Streptokinase in gelagerten Losungen nicht allen vorhandenen Proaktivator in Aktivator umwandelt, muß eine weitere Komponente an der Reaktion beteiligt sein.

Résumé. La streptokinase provoque la formation de grandes quantités d'activateur du plasminogène dans le sang humain. La stabilité des facteurs sanguins nécessaires à la formation de cet activateur a été étudiée à différents pH et à différentes températures. La globuline du sang normal s'est avérée avoir une plus grande stabilité que celle du sang spontanément actif, où la quantité de l'activateur formé par la streptokinase diminuait des ¾ après incubation à 22° et un pH de 7,4 pendant 18 heures. Seules de petites quantités d'activateur se formèrent spontanément, mais la plus grande partie du pro-activateur fut retrouvée intacte après incubation. Comme la streptokinase n'a pas transformé toute la quantité de pro-activateur présent dans les solutions préparées depuis un certain temps, il faut admettre qu'un autre facteur entre en ligne de compte dans cette réaction.

The Plasmin Activator System in Human Blood

(Exhibition)

S. Mullertz

Biological Institute, Carlsberg Foundation, Copenhagen (Denmark)

Originally streptokinase was thought to be a fibrinolytic enzyme (5) *Milstone* (9) showed that in addition to streptokinase, a "lytic factor" in serum was necessary for the production of fibrinolysis. *Christensen* (4) proposed the commonly accepted hypothesis, that plasminogen was transformed to plasmin in blood by a direct catalytic action of the activator streptokinase. Discrepancies were observed, when plasminogen preparations from different species were activated by streptokinase and by tissue activators (1, 2, 7). Previous studies have indicated the presence of activating substances in horse (14) and dog (8) blood. Recent studies (13) have shown that streptokinase produces large amounts of a plasminogen activator in human blood. This activator transforms plasminogen to plasmin, while streptokinase does not react directly with plasminogen (scheme 1) An excess of a similar activator was also demonstrated in spontaneously active blood (11).

Human plasmin and activator

Preparation of activator: Excess of streptokinase was added to globulin prepared from normal human serum (13). Both activator and plasmin are formed, but the amount of plasmin is only about 2% of the total amount of plasmin, which can be formed by this preparation, when an excess of bovine plasminogen is added.

Preparation of human plasmin: Human globulin activated by streptokinase, containing plasmin and large amounts of activator, was heated at pH 1.8 and 100° C. for 30 minutes. By this treatment large amounts of inhibitor and all activator was destroyed, while the loss of plasmin was only about 50% (see fig. 1).

Estimation of plasmin: A) Casein digestion, 20 min., 37° C.: The increase in split products was determined by the increase in optical density of the deproteinized solutions (at 275 mμ). B) Heated fibrin plate method (6): The plasminogen of the bovine fibrin substrate was destroyed by heating (35 min. at 85° C.).

Estimation of activator A) Casein method Activator is added to a mixture of casein and bovine plasminogen (in excess) and the increase in split products, produced by the plasmin formed, is a measure of the activator. B) Standard fibrin plate method (3): The

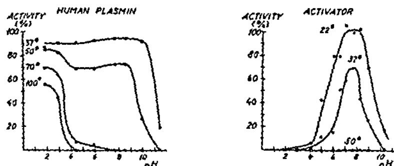


Fig. 1. pH of optimum stability of human plasmin and human activator. Activity in per cent of the activity of untreated preparations.

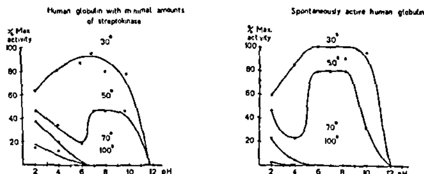


Fig 2. pH of optimum stability of two activator preparations (see text). Activity see fig. 1.

plasminogen of the bovine fibrin substrate is activated by activator and the resulting lysis is a measure of the activator concentration. The effect of the human plasmin of the activator preparation was insignificant in both methods (controlled by plasminogen-free substrates: A) casein and B) heated fibrin plates).

Stability of human plasmin and activator Samples of human plasmin and of activator were adjusted to different pH-values, heated at different temperatures for 30 minutes, cooled, neutralized and adjusted to identical volumes The remaining amount of plasmin and of activator was determined by the casein methods (fig 1). The different stability of plasmin and activator is evident. Identical results were obtained with the fibrin plate methods.

The plasmin activator system

The stability of different components of the activator system in blood was studied Activator was determined by the standard fibrin plate method. Experiments were performed as described above with: a) activator formed by addition of minimal amounts of streptokinase to globulin prepared from normal human serum, and b) activator in globulin from spontaneously active serum (11). Almost identical stability curves with a relatively high stability at acid pH were found (fig. 2). Contrarily activator, prepared by addition of an excess of streptokinase to human globulin, was completely destroyed at acid pH (fig. 1) The proactivator in normal human globulin was found to be very stable both at acid and neutral pH (12). The following explanation of these results was proposed The potent kinase, streptokinase, converts all proactivator quickly into activator, which is very labile (fig. 1) Minimal amounts of streptokinase convert proactivator slowly into activator;

Table 1
Increase in activator activity produced by addition of proactivator to different preparations of spontaneously active globulin. Standard fibrin plate method

Experiment	Preparation of active globulin	Activator activity (area of digested fibrin)		
		globulin + buffer	globulin + proactivator	proactivator + buffer
1	50° C for 30 min. at pH 2 0	156	487	25
2	As 1	170	324	28
3	50° C. for 30 min at pH 2 0 37° C. for 18 hours at pH 7 8	192	289	25
4	Ethanol fractionation	25	521	28
5	As 4	25	502	38

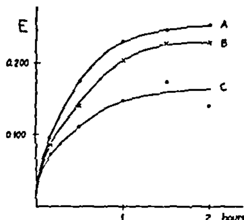


Fig. 3 The inhibitory effect of bovine globulin on the activation of plasminogen. Curve A, B, and C: see text.

only small amounts of activator are present to be destroyed during heating and more activator is formed during the determination procedure (fig 2). Similarly, it was assumed that a blood kinase slowly transformed proactivator into activator in active globulin. This assumption was verified as follows: Preparations were made a) by heating active globulin at acid or neutral pH, whereby activator was destroyed and b) by addition of ethanol (24% of original serum volume) to the supernatant from active serum precipitated by an equal volume of ethanol (at 0°) (8). A large increase in activator activity was produced by addition of normal globulin (proactivator) to these preparations (table 1) The experiments show the presence in active blood of a factor with a similar effect as streptokinase. Recent studies (12) have shown that several factors are involved in the formation of activator.

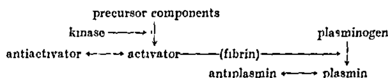
Inhibition of activation in the absence and presence of fibrin

Bovine globulin was found to contain an inhibitor of the activator. Mixtures of activator and bovine plasminogen (fig. 3, A and B) and of activator, plasminogen and bovine globulin (fig. 3, C) were left at 37° C., aliquots were withdrawn at intervals and the amount of plasmin formed was determined by casein digestion. Curve A shows the formation of plasmin in the mixture of activator and plasminogen. Curve B shows the antiplasmin content of the bovine globulin: the globulin was added to the aliquots withdrawn from the mixtures immediately before casein digestion. Curve C shows the inhibition of activation in the mixture of activator, plasminogen and bovine globulin.

Table 2
Effect of bovine globulin on the activation of plasminogen in the presence and absence of fibrin (casein digestion method)

Activation mixtures	Plasmin activity (increase in optical density)		
	Experiment 1	Experiment 2	Experiment 3
Activator and plasminogen were mixed with:			
1. buffer + fibrinogen + thrombin	0.498	0.111	0.173
2. bovine globulin + fibrinogen + thrombin .	0.520	0.100	0.156
3. buffer + "coagulate"	0.374	0.070	0.308
4. bovine globulin + "coagulate"	0.224	0.041	0.102

In the presence of fibrin the inhibitory effect of bovine globulin on the activation of plasminogen was found to be greatly reduced (table 2). Mixtures were prepared of activator, bovine plasminogen and fibrinogen, which were clotted by thrombin. After 1 hour at 37° C. the fibrin had lysed and the amount of plasmin was determined by casein digestion. In the controls fibrinogen and thrombin were replaced by equivalent volumes of fluid obtained by filtration of clotted fibrinogen ("coagulate").



Scheme 1. The plasmin system in blood

In the organism the blood kinase probably continuously forms small amounts of activator. In fluid blood activator is bound by antiactivator and no plasmin is formed. Fibrin deposits absorb activator and plasmin strongly (10, 11) and reduce the effect of the antiactivator. Thus plasmin is formed in the clot, which is subsequently digested.

This investigation was aided by grants to Dr. *T. Astrup*, Copenhagen, from the National Danish Association against Rheumatic Diseases and from the Josiah Macy, Jr. Foundation, New York.

1. *Astrup, T.* Acta physiol. scand. **24**, 267 (1951). – 2. *Astrup, T.*, *Crookston, J.*, and *MacIntyre, A.*: Acta physiol. scand. **21**, 238 (1950). – 3. *Astrup, T.*, and *Müllertz, S.*: Arch. Biochem. Biophys. **40**, 346 (1952). – 4. *Christensen, L. R.* J. gen. Physiol. **28**, 363 (1945). – 5. *Garner, R. L.*, and *Tillett, W. S.*: J. exp. Med. **60**, 239, 255 (1934). – 6. *Lassen, M.* Acta physiol. scand. **27**, 371 (1952). – 7. *Lewis, J. H.*, and *Ferguson, J. H.* J. clin. Invest. **29**, 1059 (1950). – 8. *Lewis, J. H.*, and *Ferguson, J. H.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **78**, 184 (1951). – 9. *Milstone, H.* J. Immunol. **42**, 109 (1941). – 10. *Müllertz, S.*. Acta physiol. scand. **28**, 29 (1953). – 11. *Müllertz, S.* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **82**, 291 (1953). – 12. *Müllertz, S.* Components Interacting in the Formation of Plasminogen Activator in Human Blood. Proc. int. Conf. Thrombosis and Embolism, Basel 1954, p. 75. – 13. *Müllertz, S.*, and *Lassen, M.* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **82**, 264 (1953). – 14. *Schmitz, A.* Z. physiol. Chem. **244**, 89 (1936).

Summary. Methods of estimation and preparation of plasmin and plasminogen activator from human blood are described. Plasmin was found to be very stable especially at acid reactions, while activator was very labile especially at acid and alkaline reactions.

The stability of different preparations of activator from human blood was compared and indicated the existence of a factor in blood with a similar effect as streptokinase. This kinase was demonstrated in small amounts in spontaneously active human blood.

Fibrin appears to be of special significance for the activation of plasminogen in blood. An inhibitor of the activator was demonstrated in the globulin fraction of blood. Its effect was greatly reduced in the presence of fibrin.

Zusammenfassung. Der Autor beschreibt Methoden zur Untersuchung und Herstellung von Plasmin und Plasminogenaktivator aus menschlichem Blut. Plasmin wies besonders gegenüber sauren Reaktionen eine sehr große Stabilität auf, im Gegensatz zum Aktivator, der sowohl gegenüber sauren wie alkalischen Reaktionen sich sehr labil verhielt.

Die erhaltenen Resultate beweisen, daß im Blut ein Faktor vorhanden sein muß, der dieselbe Wirkung wie die Streptokinase hat. Diese Kinase wurde in kleinen Mengen in

Résumé. L'auteur décrit les méthodes d'examen et de préparation de la plasmine et de l'activateur du plasminogène du sang humain. La plasmine révèle une grande stabilité surtout envers les réactions acides, alors que l'activateur se montre instable aussi bien envers les réactions acides que basiques.

Les résultats obtenus prouvent qu'il doit y voir dans le sang un facteur ayant le même effet que la streptokinase. Cette kinase a été retrouvée en petites quantités dans du sang humain spontanément actif.

La fibrine semble jouer un rôle spécial dans l'activation du plasminogène sanguin. On a trouvé dans la fraction globulinique du sang un inhibiteur de l'activateur, inhibiteur dont l'effet diminue beaucoup en présence de fibrine.

3. THROMBOCYTEN – PLAQUETTES – THROMBOCYTES

Blutstillung und Blutplättchenagglutination

K. Hummel

Hygiene-Institut der Universität Freiburg i. Br. (Deutschland) – Direktor: Prof. H. Dold

Bei dem Phänomen der Blutstillung haben wir bekanntlich zwei Vorgänge zu unterscheiden, nämlich die *Plättchenagglutination* und die Gerinnung. Nach den Vorstellungen von *Apitz* (1) führt die bei jeder Wunde auftretende Gewebsthrombokinase zu einer initialen [illegible]

bei der natürlichen Blutstillung ein Ineinander von Gerinnung und Thrombocytenagglutination.

In Erweiterung der *Apitz*schen Theorie konnten wir (2) feststellen, daß *als natürliches Thrombagglutinin* nicht nur *Profibrin*, sondern auch die *Thrombokinase* der Gewebssäfte wirksam ist. So war z. B. Rohthrombokinase von menschlichem Hirn noch in 0,1–0,3%iger Suspension thrombagglutinierend wirksam, und zwar auch in gerinnungs*inaktiver* Form. Danach dürfte der bei Verletzungen austretende Gewebssaft den Anstoß zur Plättchenagglutin[illegible]

Eine [illegible]

Steigeru[illegible]

gerinnungsfördernden Mitteln sind aber bis heute – sofern die Stoffe nicht lokal verwendet werden – wenig befriedigend. Wir haben daher versucht, mit Präparaten, die die *Thrombocytenagglutination verstärken*, fördernd in den Blutstillungsmechanismus einzugreifen.

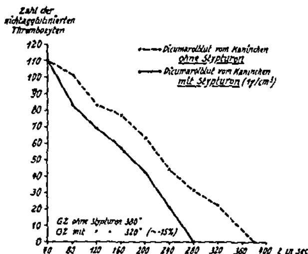


Abb. 1. Verstarkung der spontanen Thrombocytenagglutination im Vollblut eines dicumarolbehandelten Kaninchens durch Zumischung eines kolloidalen Präparats (Stypturon).

Zunachst konnten wir feststellen, daß *manche Kolloide die natürlichen Thrombagglutinine in ihrer Wirkung unterstutzen* (3) Die Wirkung der Kolloide durfte dabei im Prinzip dieselbe sein wie die bei serologischen Konglutinationstesten zum Nachweis inkompletter Hamagglutinine (4).

Versuchsanordnung zu Abb. 1. 3 Kaninchen wurden vor Versuchsbeginn zum Zweck einer Blutungszeitverlängerung mit 20 mg/kg Dicumarol oral vorbehandelt. Nachdem sich eine Gerinnungsverzogerung von mehr als dem Dreifachen des Ausgangswertes eingestellt hatte, wurde Vollblut abgenommen, bei dem dann in zeitlichen Abständen die Zahl der nicht-agglutinierten Thrombocyten mit und ohne Stypturonzusatz[1] (1 γ/cm³) bestimmt wurde.

Zur Zählung der Thrombocyten wurde die Harnstoffmethode (5) verwendet. Die Technik dieser

den hat, bis zur Marke 0,5 hoch und Harnstoff-NaCl-Losung weiter nach bis zur Marke 101. Nach gründlichem Durchmischen wird die Zahl der nicht-agglutinierten Thrombocyten wie bei einer Leukocytenzahlung ausgezahlt.

Jeder Versuch wurde 5mal wiederholt, d. h die Kolloid-Oxalatblut-Mischung wurde 5mal neu angesetzt und mit dem beschriebenen Verfahren auf Thrombagglutination untersucht. Fur jedes Kolloid wurden demnach insgesamt 15 Versuche angestellt. Dazu kamen jeweils 3 Leerkontrollen, bei denen das Kolloid durch NaCl-Losung ersetzt war. Dabei ergab sich eine maximale Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert von 26%.

In Abb. 1 sind die Versuchsergebnisse bei einem der drei verwendeten Kaninchen illustriert. Die Resultate bei den anderen zwei stimmen mit den hier gebrachten fast vollig überein. Es ist gut zu erkennen, daß unter Stypturoneinfluß die Thrombocytenagglutina-

stärken.

[1] Stypturon ist ein hochmolekulares Kohlenhydrat (Polygalakturonsäurederivat) der Firma Dr. W. Benend, Munchen-Solln, das als Blutstillungsmittel Verwendung findet.

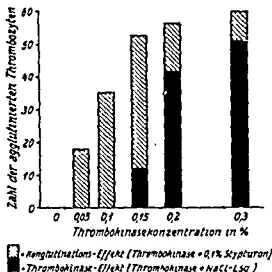


Abb. 2. Thrombocytenagglutination in vitro unter Einwirkung von Thrombokinase allein und nach zusätzlicher Beschickung aller Ansätze mit 0,1%iger Stypturonlosung.

Versuchsanordnung zu Abb. 2. Menschliches Oxalatblut wurde mit steigenden Mengen menschlicher Rohthrombokinase als natürlichem Thrombagglutinin versetzt. Dabei wurde das Oxalatblut im Verhältnis 1:10 verdunnt (auf einem paraffinierten Uhrglas) und nach 10 Min Inkubationszeit die Zahl der agglutinierten Thrombocyten bestimmt. Die Technik der Thrombocytenzählung war dieselbe wie bei den in Abb 1 dargestellten Experimenten.

Bei den Versuchen mit Stypturon wurde der Thrombokinaselosung die notwendige Menge Stypturon zugesetzt, ehe sie dem Oxalatblut beigemischt wurde

Unter der Wirkung der 0,15%igen Thrombokinaselösung trat eine Spontanagglutination der Thrombocyten auf. Bei gleichzeitiger Gegenwart von 0,1% Stypturon, das in dieser

tinationseffekt.

Die In-vitro-Versuche ergaben also, daß *bestimmte Kolloide* (z. B. Stypturon) *die Wirkung der naturlichen Thrombagglutinine Profibrin und Thrombokinase verstarken.* Sie zeigen – anders ausgedrückt – gegenuber Thrombocyten, die mit naturlichen Thrombagglutininen labilisiert sind, einen *«Konglutinationseffekt»*.

Um zu prufen, ob der konglutinierende Effekt von Kolloiden gegenuber Thrombocyten

Versuchsanordnung zu Tab. 1. Zur Bestimmung der Blutungszeit verwendeten wir die von *Halse* (7) angegebene Methode am Kaninchenohr. Die Technik des Konglutinationstestes war dieselbe, wie sie bei den in Abb. 2 dargestellten Versuchen verwendet wurde.

Die Tabelle zeigt, daß von den 23 im Konglutinationstest wirksamen Kolloiden 22 auch hämostatische Eigenschaften besaßen; nur 1 Präparat, das konglutinatorisch wirksam war, wies keine blutstillenden Fähigkeiten auf. Damit ergibt sich ein *Zusammenhang zwischen thrombocytenagglutinierender und hamostatischer Wirkung von Kolloiden*, der an

Tabelle 1
Blutstillungseffekt beim Kaninchen und Konglutinationswirkung auf Kaninchenthrombocyten in Gegenwart von Thrombokinase bei 66 Kolloiden

	Wirkung im Konglutinationstest gegen Kaninchenthrombocyten		Zeilensummen
	ja	nein	
Blutstillende Wirkung			
ja (uber 15% Blutungszeitverkurzung)	22	25	47
nein	1	18	19
Spaltensummen	23	43	66

Hand der in der Tabelle enthaltenen Zahlen mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 99,73% statistisch zu sichern ist (T-Wert = 3,2).

In gleicher Weise wie Thrombocyten *in vitro* durch Kolloide labilisiert werden, werden sie auch *in vivo* beeinflußt. Es ließ sich dabei nachweisen, daß die *Verkurzung der Blutungszeit so lange erhalten bleibt, als die Plattchen durch die Belegung mit Kolloidmolekulen labilisiert sind* (8)

Wie Abb. 3 zeigt, war bei der Versuchsperson eine Stunde nach intravenoser Injektion von Stypturon die Blutungszeit (bestimmt nach *Duke*) um 50% verkurzt. Im Laufe der nächsten Stunden ging die Blutungszeitverkurzung wieder zurück; nach 6 Stunden hatte sie aber ihren Ausgangspunkt noch nicht wieder erreicht In zeitlichen Abständen abgenommene Blutproben, die im Plattchenkonglutinationstest mit 0,1% Thrombokinase ausgewertet wurden, zeigten eine gegenuber der Norm deutlich heraufgesetzte Labilität der Plättchen, deren Ausmaß auffallend parallel mit dem Grad der Blutungszeitverkurzung ging. Auch hier war der Ausgangswert nach 6 Stunden noch nicht wieder erreicht.

Nach den hier entwickelten Vorstellungen mußte man durch kolloidale Präparate die natürliche Blutstillung, ohne in das Gerinnungssystem einzugreifen, verbessern konnen. Tatsächlich zeigten von 52 blutstillend wirkenden Kolloiden 48 *keinerlei gerinnungsfordernde Wirkung* 10 der *hamostatisch* wirkenden Kolloide *verlängerten* sogar die Gerinnungszeit (zwischen 16 und 45%) Besonders ausgeprägt war dies bei manchen thrombagglutinierenden Polysaccharidschwefelsäureestern. Diese forderten in bestimmten Konzentrationen die Blutstillung und hemmten zugleich deutlich die Gerinnung (6, 3).

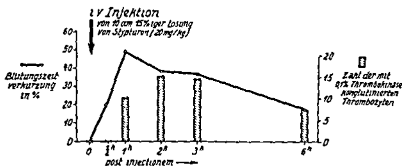


Abb. 3. Vergleich zwischen der Große der Blutungszeit und der in vivo erfolgenden Plättchenlabilisierung, gemessen in zeitlichen Abständen nach intravenöser Verabreichung eines hämostatisch wirksamen Kolloids (Stypturon) beim Menschen.

Gerinnung und Blutstillung lassen sich also bis zu einem gewissen Grad getrennt von-

mangels bei Gerinnungsstörungen lassen sich Kolloide als «künstliche Thrombagglutinine»

verkürzen. Dabei blieb die verlängerte Gerinnungszeit unbeeinflußt – was wieder darauf hinweist, daß Stypturon (und andere Kolloide) nicht über das Gerinnungssystem hämostatisch wirkt (Abb. 4 und 5). Dieselben Verhältnisse fanden *Pedrazzini*, *Sciaroni* und *Vodopivec* (9) nach Stypturongabe an *Versuchspersonen*, die mit Thrombocid und Tromexan vorbehandelt worden waren.

Versuchsanordnung zu Abb. 4. An 9 Kaninchen wurde die gerinnungshemmende Wirkung von

100 mg/kg Stypturon in die rechte Ohrvene injiziert. In zeitlichen Abständen wurden Gerinnungs- und Blutungszeit bestimmt. In der Abbildung sind die Einzelwerte dieser Bestimmungen dargestellt; dabei ist die Blutungszeitverkürzung nach oben und die Gerinnungszeitverlängerung nach unten eingetragen.

Abb. 4 zeigt, daß der gerinnungszeitverlängernde Effekt von Thrombocid durch Stypturon nicht merklich beeinflußt wird, dagegen verringerte Thrombocid etwas die blutstillende Wirkung von Stypturon, und zwar um etwa den Betrag, um den das Anticoagulans, allein gegeben, die natürliche Blutungszeit verlängert, nämlich um 30–40%.

Versuchsanordnung zu Abb. 5. 5 Kaninchen wurden mit 10 mg/kg Dicumarol gefüttert. Nach 32 Stunden bekamen 4 davon 100 mg/kg Stypturon intravenös. Nun wurden in zeitlichen Abständen Gerinnungs- und Blutungszeit[2] bestimmt.

Es ergab sich keinerlei Beeinflussung der verlängerten *Gerinnungszeit* durch Stypturon, dagegen eine Verkürzung der durch Dicumarol verlängerten *Blutungszeit* bis zur Norm und darüber. Der Ausgangswert der Blutungszeit wurde dabei durch Stypturon um ca. 50% verringert, also um etwa denselben Betrag, um den Stypturon die Blutungszeit von thrombocidbehandelten und normalen Kaninchen verkürzt.

gering
2½m
länge
Blutu
cid ir
mung
Grad
glutinierenden Eigenschaften benützt.

Für die *Praxis* lassen sich aus diesen Feststellungen einige wichtige Schlußfolgerungen ziehen.

Wie besprochen läßt sich mit kolloidalen Präparaten (z. B. Stypturon) die *Blutstillung verbessern, ohne daß das Gerinnungspotential erhöht wird.* Polymere Haemostatica, die als

---

[2] Die Blutungszeit wurde mit der Kaninchenohrmethode (7) bestimmt, die Gerinnungszeit mit dem Rekalzifizierungsverfahren (10).

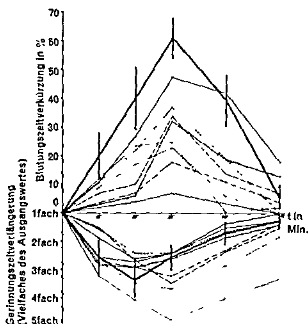


Abb. 4. Verhalten von Blutungs- und Gerinnungszeit ... hen, wenn Thrombocid und Stypturon ... — o—o Kontrolle mit Styp- tu ... ·—· Kontrolle mit Throm- bo ... aus ... Versuchen (9 Kaninchen) ... geben den Streubereich an. Die dünn ausgezogenen Kurv ... von 9 Kaninchen, die gleichzeitig Thrombocid (in die lir ... Ohrvene) erhalten hatten.

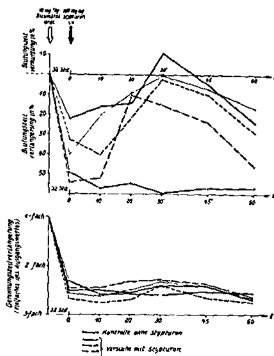


Abb. 5. Wirkung von intravenös verabreichtem Stypturon auf Blutungs- und Gerinnungszeit von dicumarolbehandelten Kaninchen.

«künstliche Thrombagglutinine» wirken, können demnach im Gegensatz zu den gerinnungsfördernden einer Thromboseneigung keinen Vorschub leisten.

Als Haemostatica sind sie vielseitig verwendbar; neben der Blutstillung bei intaktem Gerinnungssystem wirken sie auch bei *Blutungsneigung infolge Störung des Gerinnungssystems*, und zwar auf Grund ihrer Fähigkeit, einen Mangel an Profibrin – also an natürlichem Thrombagglutinin – funktionell ausgleichen zu können.

In ähnlicher Weise werden sie auch in der Lage sein, einen *Thrombokinasemangel* des Gewebes oder des Plasmas zu korrigieren.

Bei antithrombotischer Behandlung mit gerinnungshemmenden Mitteln läßt sich *mit Kolloiden ein hämostyptischer Effekt* erzielen, *ohne daß die Gerinnungsverzögerung beeinflußt wird.*

Ob kolloidale Haemostatica auch bei thrombasthenischen und thrombopenischen Blu-

[illegible]

zahlenmäßige Mängel des Thrombocytenbestandes ausgleichen könnten.

Dabei ist nicht zu befürchten, daß Thrombocyten durch die Belegung mit Kolloiden geschädigt werden oder daß mit Antikörpern sensibilisierte Plättchen durch das Kolloid «konglutiniert» werden, sofern man Polymere benutzt, die den Körper rasch wieder verlassen. In diesem Fall kann eine eventuelle Thrombocytenschädigung nur von kurzer Dauer sein, weil die an die Plättchenoberfläche gebundenen Kolloidmoleküle in gleichem Maße desorbieren (und damit unwirksam werden), in dem sie ausgeschieden werden.

1. *Apitz, K.* Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 61, 54 (1941), 62, 619 (1942). – 2. *Halse, Th.*, und [illegible]
Kl [illegible]
Di [illegible]
Kl [illegible]
Sciaroni, und *Vodopivec, M.*, Praxis (Bern) 1954, Nr. 23. – 10. *Halse, Th.* Rontgen- u. Lab.-Prax. 3, 33 (1949).

Zusammenfassung. Der hämostatische Effekt wasserlöslicher Kolloide, z. B. des Stypturon (Benend), wird auf deren Eigenschaft zurückgeführt, die Ballungsbereitschaft von Blutplättchen im strömenden Blut heraufzusetzen, indem sie sich an deren Oberfläche binden. Eine Schädigung der Plättchen tritt dabei nicht ein; im selben Maße, wie die ungebundenen Kolloidmoleküle aus der Blutbahn verschwinden, löst sich auch die Bindung an die Thrombocyten. Die Blutplättchen ändern sich nach Benetzung mit Kolloid sichtbar nicht, ihre Zahl bleibt unverändert. Dagegen agglutinieren sie am Ort der Blutung unter der Einwirkung «natürlicher Thrombagglutinine» (Thrombokinase, Profibrin) schneller und intensiver als sonst. Die Folge davon ist, daß sich der Verschlußpfropf am verletzten Gefäß rascher bildet und eine festere Konsistenz aufweist.

Es wird eine Reihe In-vitro-Versuche angeführt, die diese Vorstellung unterbauen. Vor allem konnte gezeigt werden, daß die Verstärkung der physiologischen Plättchenabscheidung in der Wunde auf diesem Wege ohne Beeinflussung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes möglich ist. Da gerade diese Tatsache für die Verwendbarkeit des Stypturon auch bei bestehender Thrombosegefahr spricht und eine Behandlung von Blutungen während der Antikoagulationstherapie – ohne eine bedenkliche plötzliche Unterbrechung der Gerinnungshemmung – durch Stypturon möglich zu sein scheint, wurde diese Frage einer experimentellen Prüfung unterzogen.

Zu diesem Zweck erhielten Kaninchen massive Dosen Dicumarol und Nativheparin

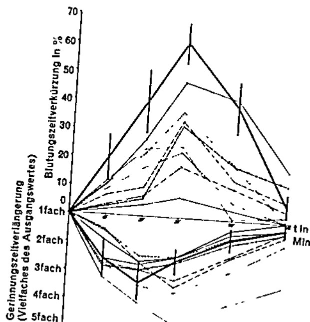


Abb. 4. Verhalten von Blutungs- und Ge

von 9 Kaninchen, die

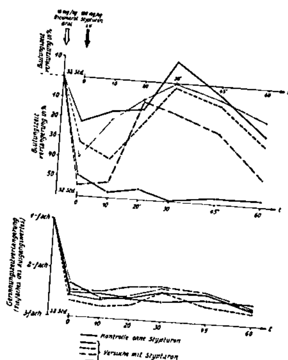


Abb. 5. Wirkung von intravenos verabreichtem Stypturon auf Blutungs- und Gerinnungszeit von dicumarolbehandelten Kaninchen.

wound by this mechanism is possible without influencing the coagulation possibilities of the blood. As this fact pleads for the applicability of stypturon also during increased thrombotic tendency and as therefore the treatment of hæmorrhages during an anticoagulant therapy seems to be possible without a sudden suppression of the coagulo-inhibition, this question has been studied on an experimental basis.

For this purpose, rabbits were given high doses of dicumarol and native heparin resp. thrombocid. In cases of a considerable prolongation of the coagulation time the bleeding time was also considerably delayed. By intravenous application of 20 mg/kg stypturon, it was always possible to normalize the hæmostasis without changing the coagulation time.

For the clinic this statement means that it is possible to treat successfully hæmorrhagic [illegible]

tion of anticoagulants even for patients with hæmorrhagic tendencies.

Observations sur les plaquettes sanguines

(Film)

J. Comandon, P. de Fontebrunne, J. Roskam et J. Hugues, Liège (Belgique)

Résumé. Après avoir montré la conservation des plaquettes dans des solutions sodiques très concentrées, le film révèle que le primum movens de l'agglutination de ces éléments à une surface quelconque consiste dans une modification de cette surface par du plasma (ou du sérum). Semblable modification peut être empêchée par des anticoagulants à forte concentration.

Summary. After showing the conservation of platelets in a very concentrated alcaline solution, the picture demonstrates, that the starting point of the agglutination of the platelets on any surface consists in a change of this surface by plasma (or serum). Such a change may be inhibited by anticoagulants in high concentration

Zusammenfassung. Nachdem zuerst die Konservierung von Blutplättchen in sehr konzentrierten alkalischen Lösungen demonstriert worden ist, zeigt der Film, daß der Ausgangspunkt der Plättchenagglutination an irgendeiner Oberfläche eine Veränderung dieser Oberfläche durch Plasma (oder Serum) ist. Eine derartige Veränderung kann durch Antikoagulantien in hoher Konzentration verhindert werden

bzw. Thrombocid. Bei erheblicher Verlängerung der Gerinnungszeit war auch die Blutungszeit beträchtlich verzögert. Nach i.v. Gaben von 20 mg/kg Stypturon gelang es regelmäßig, die Hämostase zu normalisieren, *ohne daß sich die Gerinnungszeit veränderte.*

Fur die Klinik bedeuten diese Feststellungen, daß es möglich ist, Blutungsneigungen, die auf Störungen des Gerinnungssystems beruhen, mit hamostatischen Kolloiden wie Stypturon ebenso erfolgreich anzugehen wie Blutungen bei normaler Gerinnung, und weiter, daß unter dem Schutz hamostatischer Kolloide eine antithrombotische Behandlung mit Antikoagulantien auch bei blutungsgefährdeten Patienten durchgeführt werden kann.

Résumé. L'effet hémostatique des colloïdes hydrosolubles, comme par exemple du stypturon (Benend), est déduit de leur propriété de faciliter la disposition d'agglutination des plaquettes dans le sang en se fixant à leur surface. Il n'en résulte aucune lésion des plaquettes; de même que disparaissent de la circulation les molécules non fixées des colloïdes, se défait aussi leur union aux thrombocytes. Les plaquettes ne se modifient pas distinctement par l'humectation avec les colloïdes, leur nombre reste le même. Par contre, ils s'agglutinent plus vite et plus intensivement que d'ordinaire à l'endroit même de l'hémorragie sous l'influence de «thrombagglutinines naturelles» (thrombokinase, profibrine). Il s'en suit que le caillot bouchant le vaisseau blessé se forme plus vite et qu'il est d'une consistance plus ferme.

Une série d'essais in vitro fut démontrée pour étayer cette supposition. On put montrer avant tout que le renforcement de la sédimentation physiologique des plaquettes dans la plaie est possible de cette manière sans influencer la coagulabilité. Comme d'une part ce fait est en faveur de l'utilisation du stypturon même pendant les dangers de thrombose et qu'il semble d'autre part être possible de traiter des hémorragies par le stypturon pendant la thérapeutique anticoagulante – sans suppression soudaine de l'inhibition de la coagulation – cette question a été soumise à des examens expérimentaux

Des lapins ont reçu dans ce but des doses massives de dicoumarol et d'héparine native respectivement de thrombocide. Le temps de saignement fut aussi considérablement allongé dans les cas, où le temps de coagulation était très augmenté. Après des injections intraveineuses de 20 mg/kg de stypturon, il fut possible de normaliser régulièrement l'hémostase, sans modifier pour autant le temps de coagulation.

Pour la clinique, ces constatations prouvent qu'il est possible de traiter avec le même succès les tendances hémorragiques qui sont dues aux désordres du système de coagulation avec des colloïdes hémostatiques et les hémorragies en cas de coagulation normale; de plus, il est possible de traiter aussi avec des anticoagulants sous la protection de colloïdes hémostatiques *des patients menacés par des hémorragies afin d'établir un traitement antithrombotique.*

Summary. The hæmostatic effect of watersoluble colloids, e g. of the stypturon (Benend), is admitted to be resulting from their property to increase the tendency of agglutination of the platelets in the circulating blood, by fixing themselves on their surface. There is no injury of the platelets; at the same degree as the unfixed colloid molecules disappear from [illegible]

For demonstration of this supposition, series of in vitro experiments are shown. Mainly, it was possible to prove that the increase of the physiologic deposition of platelets in the

high concentrations. Further amounts of plasminogen activator can be found in blood, milk, and tears. Normally these quantities are only small but large amounts can be formed by activation of a precursor of a plasminogen activator, which is present in large amounts in human blood, milk, and tears.

The plasminogen proactivator can be transformed into a plasminogen activator by a spontaneous process in the organism. This mechanism is still unknown. Agents activating the proactivator have been found in blood and in tissues; the concentration of these com-

tion is not a normal physiological process. Streptokinase does not act directly on plasminogen, as has been supposed until recently, but acts only through the activation of the plasminogen proactivator. The mode of action of the other known fibrinolytic agent of bacterial origin, staphylokinase, is not quite clear. Therefore, it has not been included in the scheme. The agents acting on the plasminogen proactivator have been collected under the term "lysokinases" in analogy with the term streptokinase.

Trypsin is a plasminogen activator. As the effect of trypsin on plasminogen must be assumed to be an enzymatic reaction, it is possible that also the other plasminogen activators act through an enzymatic process and that discrepancies in a number of experiments are caused by the presence of inhibitory agents.

Most of the tissue activators are insoluble proteins. The release of plasminogen activators from tissues therefore probably causes a local fibrinolytic process such as the resolution of fibrin clots in traumatized tissue.

The formation of plasminogen activator in blood can be considered a process of a more general nature. The activator converts plasminogen in blood into plasmin and both activator and plasmin can be carried with the blood through the whole organism. The plasminogen activator as well as the plasmin formed can be absorbed on fibrin deposits in the organism and produce lysis of the clot. This general mechanism is probably put into action in cases of shock and similar conditions.

When a therapeutic application of fibrinolytic agents is considered the following considerations offer themselves

The increase of fibrinolytic activity in the circulating blood by increasing the concentration of plasmin is the most direct approach to the problem of an active thrombotherapy. This possibility has also aroused considerable interest and the preparation of purified preparations of plasminogen and plasmin has been attempted by a number of workers. One of the difficulties encountered in the case of the human organism is that probably plasmin of human origin has to be used, because of the species specificity of the proteins involved.

Trypsin has also been proposed as a fibrin dissolving agent. Its effect in the organism is however largely hampered by the presence of powerful antitryptic agents in the blood. It is true, that there are also in blood large amounts of substances acting as inhibitors against plasmin, but it was found that these inhibitors are counteracted by the absorption of the

effect of trypsin has been reported it is perhaps more likely that it has acted as a plasminogen activator and produced plasmin in the organism.

The conversion of plasminogen into plasmin in the organism is the second mode of

Fibrinolysis and Thrombolysis

T. Astrup

Biological Institute, Carlsberg Foundation, Copenhagen (Denmark)

In the treatment of thromboembolic conditions two different principles are used for producing a retardation of the process of blood coagulation:

a) The administration of blood coagulation inhibitors in order to increase the effect of the inhibitory mechanism in the regulation of blood coagulation. The classical example is heparin.

b) The administration of drugs, which produce a decrease of blood coagulation factors, whereby lower concentrations of thrombin are formed in blood and the fibrin formation is retarded. The classical example is the decrease in the concentrations of prothrombin and proconvertin (factor VII) by means of dicumarol.

Most workers agree that it is possible by means of these two procedures to counteract thromboembolic conditions. It has especially been shown that by means of the second procedure a long term prophylaxis against thromboembolism can be safely carried out, when controlled by reliable methods. This has been shown especially by *I. S. Wright*, by *Owren* and by *Bjerkelund*.

By means of these drugs increase in size of a blood clot (thrombus) or the formation of new clots is largely prevented. Though it has been suggested by some authors that heparin and dicumarol both exert a direct effect on the resolution of blood clots in the organism, this is not the generally accepted view. Concerning heparin, it is easy to show that this substance has a powerful inhibitory effect on the fibrinolysis.

In the resolution of thrombi already present, the methods mentioned rely completely upon the natural thrombolytic processes of the organism Instead of the commonly used term, anticoagulant therapy, it would thus be more appropriate to use the term *thromboprophylaxis* for these methods of treatment.

Natural thrombolysis is caused mainly by the proteolytic activity of the white blood cells and by the fibrinolytic activity of the blood. A therapy aimed not only at the prevention of the growth or formation of thrombi, but aimed at an active resolution (lysis) of these could be termed *thrombotherapy*. During recent years, there has been an increasing interest in this mode of approach. It is felt that thromboprophylaxis alone, relying as it is upon the normal thrombolytic resources of the organism, is not always sufficient in preventing the development of pathological processes as a result of thrombus formation. An active thrombotherapy, which could be used also in cases of acute incidents of embolism would be highly wanted.

The natural fundament of an active thrombotherapy is a knowledge of the fibrinolytic systems in the organism. Our recent investigations have led to a new concept of the mechanism of fibrinolysis, which is presented in our "Activation scheme of 1954" (see p. 97). The scheme shows the many different reactions which all lead to a transformation of plasminogen to plasmin. The scheme also shows that there exist two different mechanisms for the physiological activation of plasminogen to plasmin. There is in tissues a plasminogen activator (which we have previously called fibrinokinase) which is able to transform plasminogen to plasmin directly. A plasminogen activator is also present in normal urine in rather

In diesen Fällen wird jedoch die Auflösung bereits bestehender Thrombi den dem Organismus eigenen natürlichen Vorgängen überlassen.

Résumé. L'activation directe du plasminogène par l'activateur tissulaire produit un phénomène dont l'importance est surtout locale. Le processus général de la fibrinolyse est déclenché dans l'organisme par un système d'activateurs sanguins. Certaines sécrétions qui s'écoulent par des canaux étroits (urine, lait, larmes) possèdent des propriétés fibrinolytiques leur permettant d'éliminer la fibrine coagulée se trouvant sur leur passage. On a constaté que le mécanisme de la fibrinolyse est extrêmement compliqué. La fonction naturelle de la fibrinolyse dans l'organisme consiste à redissoudre les accumulations de fibrine. En conséquence, certains agents fibrinolytiques pourraient servir à redissoudre les accumulations de sang coagulé. Mais l'étude de cette question n'a pas encore dépassé, pour l'instant, le stade expérimental. La médication anticoagulante repose sur deux principes: 1. création d'une concentration suffisante de facteurs inhibiteurs (héparine) de la coagulation, 2. prévention de la formation de thrombine par diminution de la prothrombine et du taux des facteurs auxiliaires (par exemple par le dicoumarol). Dans ces deux cas, on s'en remet aux processus naturels pour la redissolution du thrombus déjà formé.

Discussion

H. Tagnon, Brussels (Belgium): 1. I should like to know the type of evidence for the presence of a proactivator of plasminogen in blood.

2. Activation of plasminogen may occur very suddenly and disappear quite rapidly in shock. Any explanation of the activation of plasminogen in disease has to take into account this rapidity.

T. Astrup (Reply): The evidence of the presence of a proactivator-activator system in blood is presented in papers by *Müllertz* and *Lassen* (1) and by *Müllertz* (2, 3, 4). Our fundamental experiment showed that very small amounts of plasmin were formed in mixtures of 1. bovine plasminogen + streptokinase and in 2. human globulin + streptokinase, while a large amount of plasmin was formed in a mixture of 3. bovine plasminogen + human globulin + streptokinase. This and other experiments showed that an activator was formed by streptokinase in human globulin; this activator activates bovine plasminogen, while streptokinase does not react directly with plasminogen. As a similar activator is formed in spontaneously active blood (2), all, that is necessary for the formation of activator in blood, must be present in blood, i.e., one or more precursor components (4). The sudden appearance and disappearance of fibrinolytic activity in blood is probably caused by a high lability of active components (blood kinase, activator and "labile factor" (3, 4)) but also inhibitors (antiplasmin and antiactivator (3)) are probably of significance especially in the absence of fibrin deposits.

1. *Müllertz, S.*, and *Lassen, M.* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 82, 264 (1953). – 2. *Müllertz, S.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 82, 291 (1953). – 3. *Müllertz, S.*: Proc. int. Conf. on Thrombosis and Embolism, Basel 1954, p. 79 (exhibition). – 4. *Müllertz, S.*: Ibidem, p. 75 (communication).

Recent Developments in Fibrinolysis

(Exhibition)

T. Astrup

Biological Institute, Carlsberg Foundation, Copenhagen (Denmark)

The understanding of the mechanism of fibrinolysis has been expanding rapidly during recent years. At the same time the number of substances known to be involved in the fibrinolytic process has also increased.

approach. Apart from trypsin this could be produced by the introduction of plasminogen activators from tissues, but here again the problem of antigenicity arises. However, the urine activator could be produced in large amounts from human material and this is a possibility which is worth while trying. The urine activator is in our experience a rather labile substance, which is difficult to purify.

In an organism like the human organism, which contains large amounts of the precursor of the plasminogen activator, there is also the possibility that a kinase acting on this precursor can be introduced in the blood This is the effect obtained by the introduction of streptokinase. Again streptokinase is a foreign protein and if a lysokinase of human origin could be found this would be a more safe substance. So far this problem has not been studied. The activities of the physiological lysokinases studied so far have been much too low to warrant an investigation of their thrombolytic properties in the organism.

The development in our understanding of the mechanism of the fibrinolytic process in the organism has shed much light on the possibility of an active thrombolysis, but has also revealed a number of problems, which have to be overcome before a true thrombotherapy can be introduced as a supplement to the thromboprophylaxis already established as a reliable procedure.

This investigation was aided by grants from the Josiah Macy, Jr. Foundation, New York, and from the National Danish Association against Rheumatic Diseases.

References can be found in: *Astrup, T.*· Recent developments in fibrinolysis. Proc int. Conf. on Thrombosis and Embolism, Basel 1954, p. 95 (exhibition).

Summary. A process of mainly local importance is caused by direct activation of plasminogen by the tissue activator. A general process of fibrinolysis in the organism is caused by an activating system in the blood. Fluids passing through narrow passages (urine, milk, tears) possess a fibrinolytic system able to clear the passages of clotted fibrin. The mechanism of the fibrinolytic process has been found highly complicated (see material of exhibition). The resolution of fibrin deposits is the natural function of fibrinolysis in the organism. Fibrinolytic agents might be used to resolve existing deposits of clotted blood. So far this approach has not passed its experimental stage Anticoagulant therapy has been based on two principles. 1. Concentration of coagulation inhibitors (heparin). 2. Prevention of thrombin formation by a decrease in concentration of prothrombin and accessory agents (dicumarol). In these cases the resolution of thrombi already formed has been left to the natural processes of the organism.

Zusammenfassung. Die direkte Aktivierung des Plasminogens durch den Gewebsaktivator ist ein Vorgang von hauptsächlich lokaler Bedeutung. Ein allgemeiner fibrinolytischer Prozeß im Organismus wird durch ein aktivierendes System im Blut ausgelost. Korperflüssigkeiten, die durch enge Gefäße fließen (Urin, Milch, Tranen), enthalten fibrinolytische Faktoren, welche die Gefaße von Fibringerinnseln zu befreien imstande sind. Der Mechanismus dieser fibrinolytischen Vorgänge erwies sich als äußerst kompliziert (siehe Ausstellungsmaterial). Die Auflosung von Fibrinablagerungen ist die natürliche Art der Fibrinolyse im Organismus. Fibrinolytische Agentien könnten deshalb zur Beseitigung abgelagerter Blutgerinnsel eingesetzt werden Bisher hat die Behandlung dieser Frage das experimentelle Stadium noch nicht verlassen. Die Antikoagulantientherapie basierte bisher auf den folgenden beiden Prinzipien:

1. Anreicherung gerinnungshemmender Stoffe (Heparin),
2. Verhinderung der Thrombinbildung durch Verminderung der Konzentration an Prothrombin und Hilfsfaktoren (z. B durch Dicumarol).

The insoluble plasminogen activator in tissue ("fibrinokinase") is found mainly in the microsomes:

Tagnon and *Peterman*. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 70, 359 (1949). – *Tagnon* and *Palade*: J. clin. Invest. 29, 317 (1950). – *Lewis* and *Ferguson*: J. clin. Invest. 29, 1059 (1950).

Discrepancies between the action of fibrinokinase and streptokinase suggest the presence of different fibrinolytic enzymes and proenzymes in plasma:

Shinowara: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 66, 456 (1947). – *Astrup* and *Permin*: Nature 161, 689 (1948). – *Mole*: J. Path. Bact. 60, 413 (1948). – *Lewis* and *Ferguson*: J. clin. Invest. 29, 1059 (1950). – *Astrup, Crookston* and *MacIntyre*. Acta physiol. scand. 21, 238 (1950). – *Astrup*: Acta physiol. scand. 24, 267 (1951). – *Bidwell* and *Macfarlane*. Biochem. J. 49, XLII (1951). – *Clifton* and *Cannamela*: Blood 8, 554 (1953). – *Bidwell*: Biochem. J. 55, 497 (1953).

Evidence of plasminogen activators in normal plasma has been presented:

Schmitz Z. physiol. Chem. 244, 89 (1936). – *Lewis* and *Ferguson*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 78, 184 (1951).

The fibrinolytic activity in spontaneously active blood is caused by a plasminogen activator:

Müllertz: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 82, 291 (1953).

Blood contains a precursor of a plasminogen activator, and this proactivator can be transformed into a plasminogen activator by addition of streptokinase:

Müllertz and *Lassen*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 82, 264 (1953).

A proactivator of plasminogen is also present in human milk and in tears:

Astrup and *Sterndorff*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 84, 605 (1953). – *Storm*: In preparation.

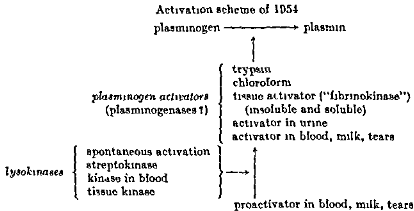
There is evidence of an agent in blood activating the plasminogen proactivator:

Müllertz: See separate exhibition p. 79 (this agent is possibly identical with the "serum lysokinase" of *Lewis* and *Ferguson*: Proc. Soc. exp Biol. (N.Y.) 78, 184 (1951)).

Certain tissues contain an agent activating the plasminogen proactivator (a lysokinase):

Astrup and *Sterndorff*: In preparation.

The results are combined in the following scheme of activation of the fibrinolytic system. It is possible that this scheme has to be developed still further in order to explain all experimental observations (see the separate communication by *Müllertz*, p. 75).



This scheme does not incorporate the effect of the inhibitory compounds, which has turned out to be just as complicated as the activation process Some of the main points are the following:

Accepted views:

Enzyme inhibitor is present in albumin fraction of serum Fibrin adsorbs plasmin.

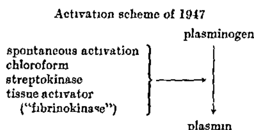
The enzyme responsible for the lysis of fibrin is now generally called *fibrinolysin* or *plasmin*. The term plasmin is preferred here because it prevents the confusion with other substances.

Before 1933 it was known that fibrinolysis could occur in blood or fibrin clots by a spontaneous process or by a treatment with chloroform. The mechanisms of both of these reactions were completely unknown.

In 1933, *Tillett* and *Garner* described a production by strains of hemolytic streptococci of a fibrinolytically active agent. They considered this agent to be a fibrinolysin, namely a substance producing lysis of fibrin. With this observation by *Tillett* and *Garner* begins a fruitful period of experimental studies on fibrinolysis. *Milstone* could show in 1941 that a factor in human serum is needed for the production of fibrinolysis with the streptococcal agent. And in 1944/45 *Kaplan* and *Christensen* both succeeded in showing that a precursor (profibrinolysin or plasminogen) of a fibrin splitting protease (the true fibrinolysin or plasmin) was present in blood plasma. A conversion of this precursor had to take place before a proteolytic splitting could occur. The name of the streptococcal product was therefore changed to streptokinase.

The investigations mentioned were of great importance for the development of the understanding of the fibrinolytic process However no explanation of the normal physiological process occurring in vivo had been presented as streptokinase was a substance foreign to the organism. In 1947 we (*Astrup* and *Permin*) succeeded in demonstrating an activating agent in animal tissue, which was termed fibrinokinase. Almost at the same time this possibility was also suggested by *Goldhaber, Cornman* and *Ormsbee*

The reactions could then be presented in the following scheme of 1947:



It was also known that inhibitory compounds (antiplasmin) in blood played a large role in the regulation of the effect of plasmin in vivo.

Since 1947 a number of new observations have been made and a number of discrepancies which previously had been difficult to explain have found their explanation.

Some Important Discoveries

Urine contains large amounts of a plasminogen activator

Williams: Brit. J. exp. Path. **32**, 530 (1951) – *Astrup* and *Sterndorff*. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **81**, 675 (1952). – *Sobel, Mohler, Jones, Doudy* and *Guest*: Amer. J. Physiol. **171**, 768 (1952).

Trypsin is a plasminogen activator:

Kocholaty, Ellis and *Jensen:* Blood **7**, 882 (1952). – *Lewis* and *Ferguson:* Amer. J. Physiol. **170**, 636 (1952). – *Astrup* and *Sterndorff:* Nature **170**, 981 (1952). – *Jacobsson:* Acta chem. scand. **7**, 430 (1953).

A soluble plasminogen activator is present in tissue extracts:

Fantl: Brit. J. exp. Path. **31**, 131 (1950). – *Lewis* and *Ferguson:* J. clin. Invest. **29**, 1059 (1950). – *Astrup* and *Sterndorff:* Nature **170**, 981 (1952). – *Astrup* and *Stage*: Nature **170**, 929 (1952).

Das Gewebe als Quelle der fibrinolytischen Aktivität der Körperflüssigkeiten[1]

P. Bierstedt

Chirurgische Klinik des Städtischen Krankenhauses im Friedrichshain, Berlin (Deutschland)
Direktor: Prof. H. Klose

Beim Menschen lassen sich aus glattmuskulären Organen, wie z. B. Uterus, Harnblase, Speiseröhre, ferner aus der quergestreiften Skelettmuskulatur und aus der Lunge mit ganz einfachen Mitteln fibrinolytisch hochaktive Extrakte herstellen. Das Dekoagulationsvermögen derartiger wäßriger Rohextrakte reicht durchaus an die fibrinolytische Aktivität gewisser Leichenseren heran, die z. B. von plötzlich gestorbenen Individuen stammen. Durch Anreicherung der fibrinolytisch aktiven Stoffe aus den Extrakten läßt sich die Wirkung noch ganz erheblich steigern. Demgegenüber ist es im Reagensglas nicht möglich, durch Zusätze relativ einfacher Substanzen, wie Harnstoff, Lipoide, Magnesiumsalze, oder durch Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration in normalem Plasma derartig starke Fibrinolysen zu erzeugen.

In der hier vorgetragenen Arbeit werden nur die Magnesiumextrakte ausgewertet. Das Extraktionsmittel enthielt bei diesen einen $MgSO_4$-Zusatz zur physiologischen Kochsalzlösung. Durch $MgSO_4$ wird die fibrinolytische Aktivität der reinen Kochsalzextrakte beträchtlich gesteigert. Zusatz des $MgSO_4$ nach der Extraktion verstärkte dagegen die Fibrinolyse nur unwesentlich. Die Wirkung kommt dem Magnesium als Ion zu. Es scheint die Löslichkeit des fibrinolytisch aktiven Stoffes aus den Geweben zu steigern. Auf Grund von Dialyseversuchen muß damit gerechnet werden, daß das Magnesium dabei an das Eiweiß gebunden wird. Über den eigenartigen Verlauf der Fibrinolyse durch $MgSO_4$ in vivo berichtete *G. Schneider* (Berlin) in einer bei uns durchgeführten Dissertation

Daß die fibrinolytisch aktiven Substanzen des Gewebes tatsächlich gewebseigen sind, geht wohl am besten daraus hervor, daß Muskeln auch dann fibrinolytisch hochaktive Extrakte lieferten, wenn das gleichzeitig untersuchte Arterien- und Venenblut völlig inaktiv war; ebenso wurden hochaktive Lungenextrakte in Fällen gefunden bei denen sowohl das Blut aus der rechten als auch aus der linken Herzhälfte und ferner aus peripheren Arterien und Venen ohne fibrinolytische Aktivität war. Es kam sogar vor, daß Leberextrakte erst dann eine Dekoagulationsaktivität zeigten wenn die Extraktion nach mehrmaligem Waschen des Organbreis mit destilliertem Wasser durchgeführt wurde Dabei war in diesen Fällen das Leichenblut hochaktiv, und die Leber ist ein bekannt blutreiches Organ.

Besonders wichtig für die Frage der fibrinolytischen Aktivierung des Blutes durch das Gewebe erscheint mir das häufige Vorkommen erheblicher venös-arterieller Differenzen der fibrinolytischen Aktivität So war in $^2/_3$ aller Fälle das Venenblut signifikant aktiver als das dazugehörige Arterienblut, und in 30% aller Fälle aktiven Venenblutes war das zuführende Blut in der Arterie inaktiv Bemerkenswert ist, daß aktives Arterienblut bei inaktivem Venenblut nicht einmal nachgewiesen werden konnte.

---

[1] Die diesem Referat zugrundeliegende Originalarbeit ist im Druck Sie trägt den Titel «Untersuchungen über die Dekoagulationsaktivität von Körperflüssigkeiten und Gewebsextrakten, deren Beziehungen untereinander, zur Todesursache und zum Gerinnungszustand». Sie erscheint in «Medizinische Schriftenreihe», herausgegeben von Prof *Th. Brugsch*, Berlin. Dort sind auch die einschlägigen Arbeiten anderer Autoren berücksichtigt

Eine Analyse über die Beziehungen der fibrinolytischen Aktivität der Gewebe und Körperflüssigkeiten zur Todesursache wird in Kürze veröffentlicht werden.

Some additional findings[1].

Antitrypsin and antiplasmin are different:

Shulman. J. exp. Med. 95, 593, 605 (1952); J. clin. Invest. 31, 662 (1952).

There is present in blood an inhibitor of the activation of the fibrinolytic system:

Mullertz see p. 75

A potent plasmin inhibitor and trypsin inhibitor is present in ox lung and in urine:

Lung: *Astrup*· Acta physiol. scand. 26, 243 (1952), Acta haematol. (Basel) 7, 271 (1952).
Urine *Dillard* J. Lab. clin Med. 36, 266 (1950). – *Astrup* and *Sterndorff* in preparation.

Importance of fibrin for regulating the fibrinolytic activity in the presence of inhibitory compounds.

Müllertz Acta physiol. scand. 26, 174 (1952), 28, 29 (1953). – *Ratnoff*· J. clin. Invest. 32, 473 (1953) – *Mullertz* see p. 75.

This investigation was aided by grants from the National Danish Association against Rheumatic Diseases and from the Josiah Macy, Jr. Foundation, New York

Summary. The development in the basic studies of fibrinolysis is presented. Results from our group have shown that the activation of plasminogen occurs either directly, or indirectly, through a proactivator activator system. Proactivator and activator are found in blood (*Mullertz* and *Lassen*). in urine (*Astrup* and *Sterndorff*, *Storm*), milk (*Astrup* and *Sterndorff*) or tears (*Storm*) Streptokinase converts proactivator to activator. Kinases with a similar action have been found in small quantities in fibrinolytically active blood (*Mullertz*) and in various human tissues (*Astrup*). Trypsin catalyses the transformation of plasminogen to plasmin. These results and experiments with a number of activator preparations suggest that plasmin activators are acting as plasminogenases.

Zusammenfassung. Es wird die Entwicklung der grundlegenden Forschung uber die Fibrinolyse dargestellt. Resultate unserer Arbeitsgruppe haben gezeigt, daß die Aktivierung des Plasminogens entweder direkt oder indirekt über ein Proaktivator-Aktivator-System stattfindet. Proaktivator und Aktivator werden im Blut (*Mullertz* und *Lassen*), im Urin (*Astrup* und *Sterndorff*, *Storm*), in der Milch (*Astrup* und *Sterndorff*) oder in der Tränenflussigkeit (*Storm*) gefunden

Streptokinase verwandelt den Proaktivator in Aktivator. Geringe Mengen von Kinasen mit ahnlicher Wirkung wurden in fibrinolytisch aktivem Blut sowie in verschiedenen menschlichen Geweben gefunden (*Astrup*). Trypsin katalysiert die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin Die Ergebnisse und Resultate mit verschiedenen Aktivatorpräparaten lassen annehmen, daß die Plasminaktivatoren als Plasminogenasen wirken.

Résumé. Présentation du développement des études fondamentales sur la fibrinolyse. Les résultats obtenus par notre groupe ont démontré que l'activation du plasminogène se fait soit directement, soit indirectement par un système «proactivateur – activateur». On a trouvé le proactivateur et l'activateur dans le sang (*Mullertz* et *Lassen*), dans l'urine (*Astrup* et *Sterndorff*, *Storm*), dans le lait (*Astrup* et *Sterndorff*) et dans les larmes (*Storm*)

La streptokinase transforme le proactivateur en activateur De faibles quantités de kinases d'une action semblable ont été découvertes dans des sangs fibrinolytiquement actifs (*Mullertz*) et également dans différents tissus humains (*Astrup*) La trypsine catalyse la transformation du plasminogène en plasmine. Ces données et les résultats avec diverses préparations d'activateurs indiquent que les activateurs de la plasmine agissent comme plasminogénases.

[1] Some aspects of these findings have been discussed in the preceding paper on p 92.

:

Zusammenfassung. Die Körpergewebe enthalten eigene fibrinolytisch aktive Substanzen, die in der Literatur als Fibrinokinasen bezeichnet werden und die das Plasminogen zu Plasmin aktivieren können. Diese Fibrinokinasen können an das Blut abgegeben werden und von dort aus an die übrigen Körperflüssigkeiten Dieses wird geschlossen aus den nachgewiesenen häufigen venös-arteriellen Aktivitätsdifferenzen und aus der Tatsache, daß

hochaktiver Körper-

- wie Liquor, Körper-

inden, wenn der Zeitpunkt der fibrinolytischen Aktivierung noch innerhalb erhaltener Herztätigkeit gelegen war. Sie werden also vorzüglich prämortal aktiviert, auch der Harn, der nur in diesen Fällen eine stärkere Aktivität aufweist.

Postmortale Aktivierung von Venenblut liegt dann vor, wenn das Blut in der dazugehörigen Arterie inaktiv ist.

Die Auslösung der Fibrinolyse ist eine unspezifische Allgemeinreaktion des Organismus Auch die Aktivierung pathologischer Körperflüssigkeiten ist nur ein Teil einer solchen Allgemeinreaktion. Ein Einfluß lokaler Krankheitsursachen konnte dabei nicht nachgewiesen werden

Die Ergebnisse sind an der Leiche gewonnen; wie weit sie auf die Physiologie anzuwenden sind, müssen noch weitere Beobachtungen lehren.

Résumé. Les tissus du corps contiennent des substances actives fibrinolytiques qui leur sont propres, désignées en littérature comme fibrinokinases, et capables d'activer le plasminogène en plasmine. Ces fibrinokinases peuvent passer dans le sang et de là aux autres liquides du corps.

Cela peut être établi grâce aux différences fréquentes d'activité entre système veineux et artériel, ainsi que par le fait qu'une grande quantité de fibrinokinase dans le tissu favorise la formation de liquides corporels à grande activité fibrinolytique. Les liquides du corps au sens restreint du mot, tels le liquide céphalorachidien et les liquides des différentes cavités ne sont actifs que si l'activation fibrinolytique a eu lieu lorsque le cœur était encore en activité. Ils sont donc activés de préférence avant la mort, l'urine aussi présentait une activité plus forte, mais dans ces cas seulement.

L'activation post mortem du sang veineux a lieu lorsque le sang dans l'artère correspondante est inactif.

localisés.

Nos recherches furent faites sur le cadavre Des investigations ultérieures doivent encore vérifier jusqu'à quel point nos résultats peuvent être appliqués à la physiologie.

Summary. The body tissues contain fibrinolytically active substances of their own, which are denoted as fibrinokinases in the literature and can activate the plasminogen to plasmin. These fibrinokinases can be delivered into the blood and from there to the other body fluids.

This may be concluded from the attested frequent venous-arterial activity differences and from the fact that a high fibrinokinase content of the tissue favoured the origin of fibrino-

Es wurde nun die fibrinolytische Aktivität zahlreicher verschiedener Körperflüssigkeiten in ihrer Abhängigkeit von der fibrinolytischen Aktivität der dazugehörigen Muskel- und Lungenextrakte überprüft. Unter den Körperflüssigkeiten befanden sich: Blut verschiedener Gefäßabschnitte, Liquor cerebrospinalis, Flüssigkeiten aus Herzbeutel, Pleura- und Bauchhöhle, Synovia aus Kniegelenken, Ödemflüssigkeit und Harn. Dabei zeigte es sich, daß fibrinolytisch hochaktive Körperflüssigkeiten fast nur mit gleichzeitig stark aktiven Muskel- und Lungenextrakten zusammen vorkommen, während umgekehrt bei schwach aktiven Gewebsextrakten die schwach aktiven und inaktiven Körperflüssigkeiten dominieren. Eine Ausnahme machte lediglich die Synovia. Hier wird man noch das System Hyaluronsäure-Hyaluronidase berücksichtigen müssen.

Es wurde das gesamte Material gegeneinander ausgewertet. Dabei stellte es sich heraus, daß die Beziehungen der übrigen Körperflüssigkeiten zum Blut, besonders zum Blut der linken Herzhälfte bedeutend inniger sind als zu den Gewebsextrakten. Am engsten sind schließlich die Beziehungen der Körperflüssigkeiten (Blut ausgeschlossen) untereinander. Ich schließe daraus, daß fibrinolytisch aktive Körperflüssigkeiten bei der Leiche auf einen besonderen Aktivierungszustand im Organismus hinweisen.

Wenn die Aktivierung des Blutes v[illegible] daß
der arterielle Anteil der Strombahn –
nur dann fibrinolytisch aktives Blut fu [illegible].
konnte. Fibrinolytisch aktives Blut der linken Herzhälfte und in den Arterien deutet demnach auf eine prämortale Aktivierung der Fibrinolyse hin. Dabei können fibrinolytisch aktive Substanzen aus dem Gewebe ins Blut gelangen und sich mit ihm über den ganzen Organismus verteilen. Auf diese Weise werden die übrigen Körperflüssigkeiten – Liquor, Körperhöhlenflüssigkeiten und auch der Harn (dieser wahrscheinlich schon bei der Harnbereitung in der Niere) – vom strömenden Blut aus aktiviert. Diese Form der fibrinolytischen Aktivierung von Körperflüssigkeiten muß man um so mehr annehmen, wenn das Volumen im Vergleich zur umhüllenden Oberfläche besonders groß ist. Es dürfte kaum möglich sein, daß beispielsweise in 1000 cm³ Pleuratranssudat rein postmortal eine genügende Menge aktivierender Substanz hineindiffundiert.

Es gibt aber auch eine rein postmortale Aktivierung der Fibrinolyse. Diese möchte ich für die Fälle annehmen, bei denen bei aktivem Venenblut das dazugehörige Arterienblut [illegible] Fällen kommt es
[illegible] Ursache dafür ist
[illegible] rfte kein Zweifel
bestehen. Sie macht sich dadurch bemerkbar, daß bei der Leiche häufig die Arterien wenig Blut enthalten, oft sogar blutleer sind, daher der Name Arterie, die «Luftführende», die Venen dagegen prall mit Blut gefüllt sind und diese darum von alters her als «Blutadern» bezeichnet werden. Man ist demnach genötigt, nach dem Tode bei Herzstillstand eine Blutbewegung von den Arterien über das Kapillarnetz in die Venen anzunehmen, bei der aktiviertes Kapillarblut in die Venen gelangt.

Postmortale Aktivierung von Körperflüssigkeiten ist möglich, wenn das Volumen zur umhüllenden Oberfläche klein ist, wie z. B. beim Liquor und bei der Herzbeutelflüssigkeit.

Interessant ist nun die Frage, was wesentlicher für den Vorgang der fibrinolytischen Aktivierung von Körperflüssigkeiten ist, ob es mehr lokale Krankheitsursachen sind oder aber mehr die Tatsache einer Gesamtaktivierung des Organismus, die fast ausschließlich vom Todesmechanismus abhängt, der ja weitgehend unspezifisch ist.

Um diese Frage zu beantworten, wurde die fibrinolytische Aktivität von Pleurainhalten in Beziehung gesetzt: a) zu deren Entstehungsursache und b) zur fibrinolytischen Aktivität

Tabelle 1. Übersicht

Material	Anzahl Fälle	+	–	Partiell	0–15 Min.	16–30 Min.	31–60 Min.	61–120 Min.	121–240 Min.	241–480 Min.	Darüber u. aktiv
Hirnblut	119	106	9	4	3	18	19	33	16	7	10
in %		89,0	7,6	3,4	2,5	15,0	16,0	28,0	13,4	5,8	8,3
Venenblut	167	136	17	14	16	23	29	26	21	2	19
in %		81,4	10,2	8,4	9,6	14,0	17,4	15,6	12,5	1,2	11,4
Arterienblut	49	26	15	8	–	4	2	11	1	2	6
in %		53,1	30,6	16,3	0	8,2	4,1	22,5	2,0	4,1	12,2
Herzmischblut	56	21	25	10	1	–	5	6	4	1	4
in %		37,4	44,7	17,9	1,8	0	9,0	10,7	7,1	1,8	7,1
Herzblut rechts	108	69	25	14	2	8	15	20	9	4	11
in %		63,8	23,1	13,0	1,8	7,4	13,9	18,5	8,3	3,7	10,2
Herzblut links	91	54	21	16	–	–	9	10	13	8	14
in %		59,4	23,1	17,5	0	0	9,9	11,0	14,3	8,8	15,4
Skelettmuskel	185	184	–	1	–	–	1	68	97	11	8
in %		99,5	0	0,5	0	0	0,5	36,8	52,4	5,9	4,3
Lunge	55	44	9	2	–	–	1	14	15	4	10
in %		80,0	16,4	3,6	0	0	1,8	25,5	27,3	7,2	18,2
Gehirn	14	11	1	2	–	–	–	–	1	1	9
in %		78,6	7,1	14,3	0	0	0	0	7,1	7,1	64,3
Leber	14	1	12	1	–	–	–	–	–	–	1
in %		7,1	85,8	7,1	0	0	0	0	0	0	7,1
Oesophagus	7	7	–	–	–	–	–	1	3	2	1
in %		100,0	0	0	0	0	0	14,3	42,9	28,5	14,3
Harnblase	4	4	–	–	–	–	–	2	1	–	1
in %		100,0	0	0	0	0	0	50,0	25,0	0	25,0
Uterus	4	4	–	–	–	–	3	1	–	–	–
in %		100,0	0	0	0	0	75,0	25,0	0	0	0
Knorpel	2	2	–	–	–	–	–	–	–	–	2
in %		100,0	0	0	0	0	0	0	0	0	100,0
Herzbeutelinhalt	74	52	16	6	–	–	–	1	11	6	34
in %		70,3	21,6	8,1	0	0	0	1,3	14,9	8,1	46,0
Pleurainhalt	20	6	11	3	–	–	–	–	–	–	6
in %		30,0	55,0	15,0	0	0	0	0	0	0	30,0
Peritonäalinhalt	11	1	8	2	–	–	–	–	–	–	1
in %		9,1	72,7	18,2	0	0	0	0	0	0	9,1
Liquor suboccip.	54	24	15	15	–	–	–	–	–	1	23
in %		44,5	27,5	27,5	0	0	0	0	0	1,9	42,6
Liquor lumbalis	56	15	21	20	–	–	–	–	–	–	15
in %		26,8	37,5	35,7	0	0	0	0	0	0	26,8
Gewebs- und Ödemflussigkeit	6	3	2	1	–	–	–	–	–	–	3
in %		50,0	33,3	16,7	0	0	0	0	0	0	50,0
Harn	23	18	–	5	–	–	–	–	2	1	15
in %		78,2	0	21,0	0	0	0	0	8,7	4,3	65,2
Gelenkflussigkeit	28	16	8	4	–	–	–	–	–	1	15
in %		57,2	28,6	14,2	0	0	0	0	0	3,5	53,6

lytically highly active body fluids. The body fluids strictly speaking such as liquor, fluids of the body cavities are almost exclusively found to be active only if the period of the fibrinolytical activation was started when the heart still was striking. So they are preferably activated premortally, also the urine, which indicates a stronger activity only in these cases. Postmortal activation of venous blood is present if the blood in the corresponding cases

Postmortal activation of venous blood is present if the blood in the corresponding artery is inactive.

Activation of the fibrinolysis is an unspecific general reaction of the organism. Also the activation of pathologic body fluids is only part of such a general reaction An influence of local processes could not be traced in such cases.

The results have been obtained from the cadaver, further observations must be performed to show the value for physiology.

Körpergewebe als Quelle fibrinolytischer Aktivität des Blutes und anderer Flüssigkeiten

(Ausstellung)

P. Bierstedt

Chirurgische Klinik des Städtischen Krankenhauses im Friedrichshain, Berlin (Deutschland)
Direktor Prof H. Klose

Es wird versucht, die fibrinolytische Aktivität des Blutes und anderer Flussigkeiten von fibrinolytisch aktiven Stoffen des Korpergewebes herzuleiten.

Dazu wurde die fibrinolytische Aktivitat in Extrakten verschiedener Körpergewebe und parallel dazu zahlreicher Korperflussigkeiten untersucht (s. Tab. 1). Das Material entstammt etwa 270 Leichen

Ansatz [illegible]
+ 0,2 cm³ 1%ige $CaCl_2$-Lösung.
Ermittlung der Dekoagulationszeit.

Extrakte 1 Teil zerkleinertes Organ
+ 2 Teile Extraktionsgemisch (1 cm³ 25%ige $MgSO_4$-Lösung + 14 cm³ 0,85%ige NaCl-Lösung)
1 Stunde stehen lassen bei 20° C und dann durch ein engmaschiges Tuch gießen.

Zur $MgSO_4$-Wirkung Extrakte mit einem $MgSO_4$-Zusatz sind etwa 2–5mal stärker als solche ohne $MgSO_4$. Die Wirkung ist an das Mg^{++} gebunden. Zusatz des Mg^{++} nach der Extraktion zum Fibrinolyseansatz fuhrt im Gegensatz zur Magnesiumextraktion nur zu einer sehr geringen Beschleunigung der Fibrinolyse. Das Mg^{++} scheint in erster Linie die Loslichkeit des fibrinolytisch aktiven Stoffes zu steigern.

Zu Abb. 1. Die Muskelextrakte waren in 99,5% der Fälle fibrinolytisch aktiv, das Venenblut in 81,4%. Die Muskelextrakte sind demnach auch bei inaktivem Venenblut aktiv, enthalten also einen eigenen fibrinolytischen Wirkstoff. Das Arterienblut war nur in 53,1% der Falle fibrinolytisch aktiv. In 30% der Fälle war das Blut im venosen Teil der Strombahn fibrinolytisch aktiv, wahrend es im arteriellen völlig inaktiv war. Das Venenblut war



Abb. 3. Häufigkeitsverteilung des auf fibrinolytisch aktives und inaktives Blut des linken Herzens bezogenen Materials.

gleiche Analyse für Lungenextrakte ergibt: *Stark aktive Lungenextrakte fordern auch das Auftreten hochaktiver Körperflüssigkeiten.*

Zu Abb. 3. Das Ergebnis wird viel schärfer, wenn man Herzbeutel-, Pleura-, Perikard- und Ödemflüssigkeit, Liquor und Harn auf das Blut des linken Herzens bezieht, anstatt auf Muskel- oder Lungenextrakte. ***Die fibrinolytische Aktivität des Blutes des linken Herzens ist demnach für die fibrinolytische Aktivierung der genannten Körperflüssigkeiten von größerer unmittelbarer Bedeutung als die des Gewebes.***

Tabelle 2

Zur prämortalen Aktivierung der Fibrinolyse

Todesursache	Apoplekt. Hirnblutung		weiße Hirnerweichung		Coma hepaticum	
	Nr. 185		Nr. 196		Nr. 197	
Blutentnahme	Zeit der Entnahme	Dekoagulationszeit	Zeit der Entnahme	Dekoagulationszeit	Zeit der Entnahme	Dekoagulationszeit
Vor dem Tode	1½ h	14 h	–	–	½ h	96′
1. Abnahme nach dem Tode	½ h	60′	10′	44′	5′	109′
2. Abnahme nach dem Tode	24 h	24′	20 h	100′	17 h	326′

Tabelle 3

Blut und Körperflüssigkeiten bei prämortaler Aktivierung der Fibrinolyse

	Nr. 185 24 h p. m.	Nr 196 20 h p. m.	Nr. 197 17 h p. m.
Vena femoralis	24′	118′	326′
Arteria femoralis	–	111′	385′
Herzblut rechts	40′	64′	414′
Herzblut links	57′	104′	pa (+)
Herzbeutelinhalt	total	total	pa (+)
Liquor	pa (+)	–	pa (—)
Harn	–	529′	pa (—)

total = totale Fibrinolyse innerhalb von 24 h

pa (+) = deutliche teilweise Fibrinolyse innerhalb von 24 h

pa (—) = geringe teilweise Fibrinolyse innerhalb von 24 h

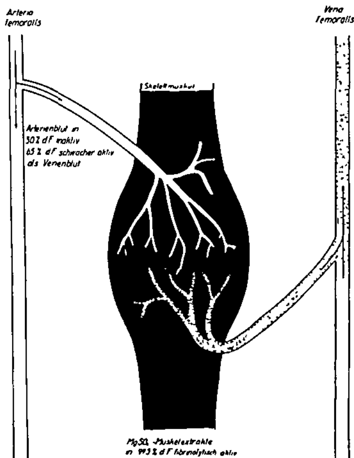


Abb. 1. Venos-arterielle Differenz der fibrinolytischen Aktivität.

in $^2/_3$ aller Falle signifikant aktiver als das dazugehorige Arterienblut, im restlichen Drittel waren beide gleich aktiv, inaktives Venenblut bei aktivem Arterienblut wurde nie beobachtet. Es besteht eine *deutliche, durch Gewebspassage entstandene venös-arterielle Differenz der fibrinolytischen Aktivitat*

Zu Abb 2. Die Muskelextrakte wurden in zwei Gruppen eingeteilt Gruppe I = stark aktiv, Gruppe II = schwach aktiv, und jeder Gruppe die parallelen, in drei Stufen gegliederten fibrinolytischen Aktivitäten von Venen-, Arterien- und Herzblut, Perikardflussigkeit, Liquor und Harn zugeordnet. – Ergebnis. Konträres Verhalten der beiden Gruppen Bei 1 = stark aktiven Muskelextrakten uberwiegen die hochaktiven Korperflussigkeiten



Abb. 2. Häufigkeitsverteilung des auf fibrinolytisch stark und schwach aktive Muskelextrakte bezogenen Materials.



Abb. 3. Häufigkeitsverteilung des auf fibrinolytisch aktives und inaktives Blut des linken Herzens bezogenen Materials.

gleiche Analyse für Lungenextrakte ergibt: *Stark aktive Lungenextrakte fördern auch das Auftreten hochaktiver Körperflüssigkeiten.*

Zu Abb. 3. Das Ergebnis wird viel schärfer, wenn man Herzbeutel-, Pleura-, Perikard- und Ödemflüssigkeit, Liquor und Harn auf das Blut des linken Herzens bezieht, anstatt auf Muskel- oder Lungenextrakte. *Die fibrinolytische Aktivität des Blutes des linken Herzens ist demnach für die fibrinolytische Aktivierung der genannten Körperflüssigkeiten von größerer unmittelbarer Bedeutung als die des Gewebes.*

Tabelle 2
Zur prämortalen Aktivierung der Fibrinolyse

Todesursache	Apoplekt. Hirnblutung		weiße Hirnerweichung		Coma hepaticum	
	Nr. 185		Nr. 196		Nr. 197	
Blutentnahme	Zeit der Entnahme	Dekoagulationszeit	Zeit der Entnahme	Dekoagulationszeit	Zeit der Entnahme	Dekoagulationszeit
Vor dem Tode	1½ h	14 h	–	–	½ h	96′
1. Abnahme nach dem Tode	½ h	60′	10′	44′	5′	109′
2. Abnahme nach dem Tode	24 h	24′	20 h	100′	17 h	326′

Tabelle 3
Blut und Körperflüssigkeiten bei prämortaler Aktivierung der Fibrinolyse

	Nr. 185 24 h p. m.	Nr. 196 20 h p. m.	Nr. 197 17 h p. m.
Vena femoralis	24′	118′	326′
Arteria femoralis	–	111′	385′
Herzblut rechts	40′	64′	414′
Herzblut links	57′	104′	pa (+)
Herzbeutelinhalt	total	total	pa (+)
Liquor	pa (+)	–	pa (—)
Harn	–	529′	pa (—)

total = totale Fibrinolyse innerhalb von 24 h

pa (+) = deutliche teilweise Fibrinolyse innerhalb von 24 h

pa (—) = geringe teilweise Fibrinolyse innerhalb von 24 h

Tabelle 4
Häufigkeit fibrinolytischer Aktivität in Körperflüssigkeiten
in Abhängigkeit vom Aktivierungszustand im Blut des linken Herzens

	Herzblut links	
	aktiv %	inaktiv %
Herzbeutelinhalt . .	87,1	35,3
Pleurainhalt . . .	75,0	0
Peritonäalinhalt . .	33,3	0
Ödemflüssigkeit .	33,3	0
Liquor	55,8	18,7

Zu Tab. 2–4. Aktives Blut des linken Herzens (überhaupt das Blut der arteriellen Strombahn) stellt für die Frage der generalisierten Ausbreitung der fibrinolytischen Aktivität im Gesamtorganismus eine Art Indikator dar, weil beides gemeinsam und praktisch nur prämortal erfolgen kann. Nach Tab. 2 ist bei den Körperflüssigkeiten der Tab. 3 mit Sicherheit eine prämortale Aktivierung im Spiel gewesen. Nicht nur das arterielle Blut ist fibrinolytisch aktiv, sondern die Körperflüssigkeiten sind es ebenfalls, wenn auch teilweise nur ganz gering [pa (—)]. Tab. 4 enthält als Gegenprobe das Verhalten von Körperflüssigkeiten bei inaktivem Blut des linken Herzens, nur Herzbeutelinhalt und Liquor wurden in geringer Zahl bei inaktivem Blut des linken Herzens aktiv gefunden, also eventuell postmortal aktiviert. Postmortale Aktivierung als solche zeichnet sich durch Vorkommen inaktiven Arterienblutes bei aktivem Venenblut aus. Voraussetzung ist ein postmortales Kreislaufgefälle im Sinne des Leerlaufens der Arterien.

Tabelle 5
Häufigkeitsverteilung in % innerhalb dreier fibrinolytischer Aktivitätsstufen für Blut, Gewebsextrakte und Körperflüssigkeiten

Dekoagulationsstufe	0–120′	121–240′	241′–aktiv
Venenblut . .	70	15	15
Arterienblut . . .	65	5	30
Muskelextrakte	40	50	10
Lungenextrakte	35	35	30
Herzbeutelinhalt . .	–	25	75
Liquor	–	–	100

Zu Tab. 5. Die Häufigkeitsverteilung innerhalb fibrinolytischer Aktivitätsstufen für Blut, Gewebsextrakte und sonstige Körperflüssigkeiten zeigt, daß die *Stärke der Gewebsextrakte ausreicht, rein quantitativ die fibrinolytische Aktivität der Körperflüssigkeiten zu erklären.*

Zu Tab. 6. In Tab. 6a ist die fibrinolytische Aktivität oder Inaktivität von Pleurainhalten nach deren Ursache aufgeteilt. Danach scheint der Ursache keine wesentliche Bedeutung für die Frage der Aktivität zuzukommen. Die entzündlichen Exsudate waren sogar ausnahmslos inaktiv. In Tab. 6b wird bei fibrinolytisch aktiven und inaktiven Pleurainhalten [illegible] sich
von

Tabelle 6
Die fibrinolytische Aktivität von Pleurainhalten in Abhängigkeit von
a) Entstehungsursache und b) fibrinolytischer Aktivität des Blutes des linken Herzens

Aktivitätslage des Pleurainhaltes	aktiv	inaktiv
a) Gesamtzahl	5	13
reines Stauungstransudat . . .	2	4
Stauungs- und Infarktpleuritis	2	4
bakterielle Pleuritis	–	4
unklarer Pleurainhalt.	1	1
b) Gesamtzahl	3	9
Blut des linken Herzens aktiv	3	1
Blut des linken Herzens inaktiv	–	8

Zusammenfassung. *Skelettmuskulatur und Lunge wurden in größerer Anzahl auf ihre* fibrinolytische Aktivität untersucht; sie enthalten einen eigenen fibrinolytisch aktiven Stoff. Hohe Gewebskonzentration an dieser Substanz fördert die Ausbildung starker Dekoagulationsaktivität im Blut und in den übrigen Körperflussigkeiten. Dabei haben die Gewebsextrakte eine fibrinolytische Aktivität, die rein quantitativ diejenige des Blutes und der übrigen Körperflüssigkeiten erklären könnte. Es besteht ferner eine deutliche venös-arterielle Aktivitätsdifferenz. Aus diesem Grunde wird das Gewebe als Quelle der fibrinolytischen Aktivität der Körperflussigkeiten angesehen. Fibrinolytische Aktivität des Körpergewebes durfte die Voraussetzung fur die Aktivierung der Körperflüssigkeiten sein, ihre Ursache ist wohl mehr in abnormen Zuständen der Gewebe-Flussigkeit-Schranke zu suchen. Ausgehend von der Leiche ist eine Trennung zwischen prä- und postmortaler Aktivierung durchzufuhren. Beim prämortalen Modus setzt die Aktivierung zu einem Zeitpunkt ein, während dessen das Blut noch vom Herzen getrieben wird. Hierbei kann sich die Aktivierung vom Gewebe auf das Blut aller Kreislaufabschnitte ausbreiten und vom Blut aus auch auf die übrigen Körperflussigkeiten. Beim postmortalen Modus ist das Blut auf ein Gefälle angewiesen, das durch ein Auslaufen der Arterien in die Venen uber die Kapillaren demonstriert wird. Hierbei wird meist nur das venöse Blut aktiv gefunden, das zum Teil postmortales Kapillarblut enthält, während das Arterienblut völlig inaktiv ist. Die Aktivierung der Körperflussigkeiten hängt (in der Leiche) weniger von lokalen Krankheitsursachen ab, sie ist vielmehr Teil einer allgemeinen fibrinolytischen Aktivierung des Gesamtorganismus.

Résumé. L'auteur étudia l'activité fibrinolytique d'un grand nombre de poumons et de muscles, qui contiennent leur propre substance fibrinolytique. Les extraits de tissu ont une activité fibrinolytique qui pourrait expliquer, quantitativement, celles du sang et des autres humeurs. D'autre part, il y a une différence nette d'activité entre le sang veineux et le sang artériel. C'est pourquoi le tissu est considéré comme source de l'activité fibrinolytique des humeurs de l'organisme. L'activité fibrinolytique du tissu pourrait être la condition de l'activité des humeurs, ce qui serait probablement dû aux particularités de la barrière tissu-humeur. Sur le cadavre il faut distinguer une activité ante- et post-mortem. Dans le premier cas l'activité se manifeste déjà au moment où le sang circule encore dans tous les tissus et peut ainsi déclencher cette activité Dans la phase post-mortem, le sang s'écoule des artères dans les veines en passant par les capillaires. Or, on ne décèle alors une activité que dans le sang veineux qui contient du sang en provenance des capillaires, tandis que le sang artériel est absolument inactif.

Summary. Skeleton muscles and lungs in a larger quantity were investigated upon their fibrinolytic activity; they contain a specific fibrinolytic active substance. High tissue-concentration of this substance influences the development of strong decoagulation activity in the blood and in other body-fluids Thereby the tissue-extracts possess a fibrinolytic activity, which as pure quantitative, could explain the one of the blood and of the other body-fluids. Furthermore there is a clear venous-arterial difference of activity. Due to this fact the tissue is assumed as source of the fibrinolytical activity of body-fluids. The fibrinolytic activity of body-tissue might be the supposition for the activation of body-fluids, its reason has to be looked for in abnormal stages of the tissue-fluid barrier. Proceeding from a cadaver one has to distinguish between pre- and postmortal activation. The premortal activation is beginning at a moment, while the blood is driven still by the heart Hereby the activation may extend from tissue upon the blood in all segments of the circulatory system and via the blood upon all other body-fluids. During the postmortal modus the blood is dependent upon a fall, which is demonstrated by outflow of arteries into the veins via the capillaires Hereby the venous blood mostly is found active only, which partly contains postmortal capillaric blood, while the arterial blood is inactive entirely. The activation of body-fluids depends (in the cadaver) less from local reasons of the disease, it represents more part of the general fibrinolytic activation of the total organism.

Neuere Ergebnisse von Studien über die Bedingtheit der Fibrinolyse im Serum in vitro

R. Marx

I medizinische Universitätsklinik München (Deutschland) – Direktor: Prof. K. Bingold

Genauere Vorstellungen über die Bedingtheit der Fibrinolyse in vitro sind notwendig, wenn man sich ein Bild davon machen will, inwieweit aus der Geschwindigkeit der Fibrinolyse in menschlichem Serum in vitro auf das Fibrinolyse- bzw. Thrombolysepotential in vivo geschlossen werden darf.

Bei klinisch vergleichenden Untersuchungen der Fibrinolysegeschwindigkeit in vitro unter paralleler Anwendung mehrerer Fibrinolysetestverfahren auf je ein Plasma fiel uns zunächst auf, daß keineswegs immer (bei Verwendung von Nativplasma und rekalzifiziertem Citrat- und Oxalatplasma zum Fibrinolysetest) übereinstimmende Ergebnisse erzielt werden konnten und daß auch nicht ausnahmslos die Fibrinolyse in verdünnten Seren rascher ablief als in weniger verdünnten oder nativen (1). Bei näherer Untersuchung der [illegible]

[illegible] 1:1 mit m/40 $CaCl_2$ rekalzifiziert) [illegible] h, daß sich in einem Teil der Falle [illegible] ligkeit der Einzelproben feststellen ließen, selbst dann, wenn [illegible] gte, sterile und neue Reagensgläser verwendet wurden und auf gleichartige Behandlung der Blutproben besonders geachtet wurde.

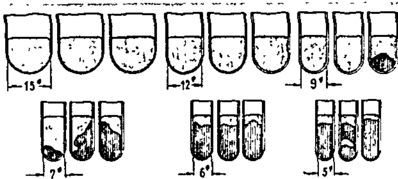


Abb. 1. Verschieden stark fortgeschrittene Fibrinolyse in ein und demselben menschlichen Serum (gleiche Volumen Citratplasma 1:1 gleichartig mit m/40 $CaCl_2$ rekalzifiziert) nach 2tägiger steriler Bebrutung bei 37° C in Abhängigkeit von Form (Lumenweite) und Individualität der Glasgefäße.

Wir vermuteten nun, daß *Oberflächenkräfte* die Fibrinolyse im Serum in vitro beeinflussen konnten und stellten zunächst vergleichende Untersuchungen in gewöhnlichen und ebensolchen paraffinierten und silikonierten Reagensgläsern an. Dabei ergab sich, daß der mit dem Serum beim Ablauf der Fibrinolyse in Kontakt stehenden *Behalteroberfläche* eine gewisse Bedeutung zukommt. In paraffinierten Reagensgläsern ging die Fibrinolyse im Serum etwas langsamer vonstatten als in nackten oder silikonierten Gläsern.

Von ganz besonderem Einfluß erwies sich aber die *Kontaktflache des Serums* mit der darüberstehenden *Luft*.

Es zeigte sich, daß die Fibrinolyse im Serum von der *Luftkontaktflache* her begann und daß sie ceteris paribus um so schneller ablief, je großer die Kontaktfläche einer bestimmten Menge Serum mit der Luft war (Abb. 1).

Wir variierten nun die Zusammensetzung der Luft über den Fibrinolyseansätzen, um eine nähere Vorstellung über die Art der Einwirkung der Kontaktluft auf die Serumfibrinolysis zu bekommen Wenn das Serum mit kohlensaurefreier, zuvor durch Bariumhydroxyd geleiteter Luft überschichtet wurde, ging die Fibrinolyse schneller vonstatten, umgekehrt langsamer bei Kohlensäureanreicherung der Kontaktluft. Wurde die überstehende Luft sauerstofffrei gemacht, indem die Reagensglasansatze zur Fibrinolysebestimmung im Serum in festverschlossenen, teilweise mit P ... hältern aufgehangt wurden, so blieb die Fibrinolyse ... achtungszeit bei 37° C trat keine Fibrinolyse ein, ... rekalzifizierten Plasmas bei Kontakt mit sauerstoffhaltiger Luft bereits in 48 Stunden vollige Fibrinolyse aufzeigten

Ich glaube daher annehmen zu durfen, daß die *Fibrinolyse* im Serum *Sauerstoff benotigt* und daß die Luft uber einem in langsamer Lysis begriffenen Fibrin in Serum, besonders ihr Kohlensäuregehalt, fur den Ablauf der Fibrinolyse (im Reagensglas) sehr wichtig ist. Es scheint auch berechtigt zu folgern, daß fur die Thrombolysis in vasis den *Blutgasen* eine besondere Bedeutung zukommen durfte, soweit ihre Wirkung nicht durch andere, starkere Faktoren überkompensiert wird

Zur Methodik der Bestimmung der Fibrinolyse im Serum in vitro läßt sich aus unseren Studien deduzieren, daß beim Pipettieren des Plasmas, um Kohlensaureanreicherungen zu vermeiden, die Pipetten nicht ausgeblasen werden sollten und daß die Einzelreagensglasansatze *exakt* gerade stehen mussen, damit keine differenten Kontaktflachen zur Luft zustande kommen, und daß es sich wegen der noch nicht vollkommen geklarten Differenzen

der Oberflächen der Einzelgläser empfiehlt, etwa 10 Parallelansätze mit jedem Plasma anzusetzen, um bei Differenzen der Lysis in Einzelgläsern den Durchschnittswert ermitteln zu können.

Gemeinsam mit *Roesch* beobachtete ich 1951, daß die Thrombocyten, welche bei bisherigen Untersuchungen als Bestandteile des Plasmas wenig beachtet worden waren, eine die Fibrinolyse in vitro hemmende Substanz enthalten. In einer Diskussionsbemerkung berichtete ich darüber 1952 am Hämatologenkongreß in Wiesbaden (3), ohne Kenntnis von den offensichtlich etwa gleichzeitigen Studien von *Seegers* u. Mitarb. zu dem gleichen Thema (4).

Mit *Andersen* zusammen fand ich, daß der in Wasser leichter lösliche Thrombocytenanteil offenbar etwas stärker die Fibrinolyse im Serum hemmt als der wenig lösliche Thrombocytenanteil und daß der Hemmstoff nicht mit den Thrombocytensalzen identifiziert werden kann. Da im Serum aus thrombocytenhaltigem Plasma oder Blut Thrombocytenzerfallsbläschen enthalten sind, die ich mit *Koeppel* aus Nativblut elektronenoptisch zur Darstellung bringen konnte, ist zu schließen, daß die Fibrinolyse im Serum auch etwas von Thrombocytenstoffen beeinflußt werden wird, wenn die Thrombocyten nicht vollkommen ausgeschaltet werden können.

Aus unseren Ergebnissen glaube ich ableiten zu dürfen, daß die Thrombolyse des thrombocytenreichen Kopfteiles der Thromben etwas langsamer ablaufen dürfte als die des thrombocytenärmeren Schwanzteiles, was einen Schutz gegen eine vorschnelle Ablösung vom Thrombuskopf her darstellen kann

Entsprechend unseren Versuchen über die Hemmwirkung der Kohlensäure auf die Fibrinolyse im Serum erwarteten wir, daß die Fibrinolyse im Blut bzw. Plasma stark gestauter Extremitäten langsamer gehen würde. Zu unserer Überraschung und im Gegensatz zu früheren Beobachtungen von *Biggs* und *Macfarlane* (5) erhielten wir regelmäßig eine Fibrinolysebeschleunigung im Blute *stark gestauter* Extremitäten. Eine freie Proteinase ließ sich im Stauungsblut nicht nachweisen. Am stärksten war der Effekt dann, wenn eine erhöhte Kapillarfragilität bzw. -permeabilität bei dem Probanden vorlag.

Mit dieser Beobachtung scheint uns von seiten der Fibrinolyse her die nun 50 Jahre alte These von *Bier* (6) «über die Depositen lösende Wirkung» der Extremitätenstauungsbehandlung gestützt Ich möchte auch daraus schließen, daß bei der Bestimmung der Fibrinolyse im Serum, besonders unter klinischen Bedingungen, auf möglichst geringfügige Stauung bei der Blutabnahme geachtet werden sollte

Unsere Untersuchungen gaben bisher keinen sicheren Anhalt dafür, daß in einer Abnahme des Progressivantifibrinolysins eine Hauptursache der Fibrinolyse im Serum gesehen werden muß. Nachdem ich mich davon überzeugt habe, daß hochgereinigte Thrombinpräparate in hohen Konzentrationen übereinstimmend mit den Ergebnissen von *Ware* und *Guest* (7) und *Eichenberger* u. Mitarb (8) auf reines Fibrin selbst eine Lysiswirkung ausüben können, und ich nach Zugabe von Thrombinmengen, welche vom Progressivantithrombin nicht mehr ganz gebunden werden konnten (1600 E/cm³ Plasma), eine deutliche Lysisbeschleunigung des rekalzifizierten, geronnenen Citratplasmas gesehen habe, halte ich in Anlehnung an ähnliche frühere Vorstellungen von *Nolf* (9) die Hypothese für berechtigt, daß die Fibrinolyse im Serum auch etwas vom Thrombin selbst mitbeeinflußt wird, und zwar teils direkt, größerenteils wohl indirekt durch Freisetzung von Profibrinolysinaktivatoren im Serum durch naszierendes Thrombin

Zusammengefaßt kam ich bei unseren experimentellen Studien zu der Vorstellung, daß die Fibrinolyse im Serum in vitro *komplex* bedingt ist, daß außer dem Ionenmilieu der Testansätze auch Kontaktoberflächen, besonders Luftgase, neben Blutzellsubstanzen eine Rolle

spielen und daß der fermentative Fibrinolysevorgang selbst durch mehr als ein Ferment bedingt ist.

Nach unseren Beobachtungen dürfte es nicht ohne weiteres möglich sein, aus der Geschwindigkeit der Fibrinolyse im Serum in vitro *allein* auf die Fibrinolysetendenz in vivo in vasis zu schließen, auch deswegen nicht, weil sich die Einzelfaktoren kompensieren können. Bei der Thrombolyse in vivo durften zudem Bakterien- und Virensubstanzen nicht außer acht gelassen werden (10), die neben Fibroblasten, Heparinocyten und Gefäßsubstanzen die Thrombolyse mitbestimmen durften. Ein möglichst dichtes Netz von Einzeltesten zur vergleichend quantitativen Erfassung der Einzelfaktoren des Fibrinolysesystems dürfte zur Beurteilung der Fibrinolysevalenz in vivo noch am aussichtsreichsten sein.

1. *Marx, R.:* Fol. haemat. (Lpz.) 71, 2 (1951); *Marx, R.*, und *Schmidt, H.:* Ärztl. Forsch. 5, 192 (1951). – 2. *Marx, R.*, und *Hiller, Chr.* Klin. Wschr. 30, 71 (1952). – 3. *Marx, R.:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 58. Kongress 1952, Aussprache. – 4. *Seegers, W. H.* Harvey Lect. 47 (1952). – 5. *Biggs, R.*, und *Macfarlane, R. G.* Human Blood Coagulation and its disorders. Blackwell. Scientific Publications, Oxford. – 6. *Bier, A.* Hyperämie als Heilfaktor. 2. Auflage. Verlag Vogl, Leipzig 1905. – 7. *Guest, M. M.*, und *Ware, A. G.* Science 112, 2897 (1950). – 8. *Eichenberger, E.*, *Kicklhöfen, B.*, *Schmidhauser-Kopp, M.*, und *Schönholzer, G.:* Schweiz. med. Wschr. 84, 65 (1954). – 9. *Nolf, P.* Arch. int. Physiol. 6, 308 (1908), 17, 381 (1938). – 10. *Marx, R.* Antrittsvorlesung, München 1954.

Zusammenfassung. Nachdem der Autor bei vergleichenden Untersuchungen der Fibrinolyse im menschlichen Serum mittels verschiedener Ansatzmodi auf die Bedeutung des Ionenmilieus für die Geschwindigkeit der Fibrinolyse im Serum in vitro gestoßen war, fand er darüber hinaus auch bei Verwendung *einer* Methodik und gleichartiger Reagensgläser bei jeweils 10 sterilen Parallelansätzen öfters Differenzen in der Fibrinolysegeschwindigkeit bei Einzelansätzen desselben Plasmas. Die Feinanalyse des Phänomens ergab die große Bedeutung der Grenzflächen (neben der zwischen Serum und Gefäß, besonders der zwischen Serum und der überstehenden Luft) für den Ablauf der Fibrinolyse im menschlichen Serum in vitro. Dabei erwies sich die Mengenrelation Sauerstoff : Kohlensäure : Stickstoff in der über dem Serum stehenden Luft als wichtig (ohne Sauerstoff keine Fibrinolyse im Serum; Kohlensäure fibrinolysehemmend). Ferner fand sich in Thrombocytenmaceraten ein fibrinolysehemmender Stoff. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, daß Stauung der Extremitäten bei der Blutabnahme zur Fibrinolysebeschleunigung im Serum führen kann. Die Bedeutung der Befunde für die Methodik der Fibrinolysebestimmung im Serum und die Deutung der Ergebnisse werden diskutiert.

Résumé. L'auteur étudie la fibrinolyse dans le sérum humain sous différentes conditions et constate l'importance de la teneur en ions du milieu et l'influence des différentes surfaces de contact (sérum-récipient, et surtout sérum-atmosphère ambiente). Ces expériences prouvent que le rapport existant entre oxygène, acide carbonique et azote influence la fibrinolyse en ce sens que l'oxygène accélère la fibrinolyse alors que l'acide carbonique la ralentit. De plus, dans les aggrégats de thrombocytes, il y a une substance anti-fibrinolytique. D'autre part, la stase provoquée par un garrot lors d'une ponction veineuse peut provoquer une accélération de la fibrinolyse dans le sérum. On discute enfin l'importance de ces résultats en ce qui concerne la méthode de détermination de la fibrinolyse d'une part et l'interprétation des résultats d'autre part.

Summary. After discovering the importance of the ionic milieu to the speed of fibrinolysis in serum in vitro during comparative experiments on the fibrinolysis in human serum by different modes of mixing, the author, moreover, found, even when using *one* method and

similar test tubes in ten sterile parallel mixtures each, that the speed of the fibrinolysis often differed in the individual mixtures of the same plasma. The fine analysis of this phenomenon showed the major importance that the contact surfaces, particular those of serum. air, besides those of serum: vessel, have for the progress of the fibrinolysis in serum. In the analysis, the quantitative relation of oxygen: carbon dioxide: nitrogen existing in the air overlying the serum proved essential (the absence of oxygen frustrating the fibrinolysis in serum; carbon dioxide retarding it). Moreover, a substance retarding fibrinolysis was found in thrombocyte homogenisates. In addition, the fact could be proved that a congestion of the extremities, when blood is being taken off, may lead to an accelerated fibrinolysis in serum Both, the importance of the findings to the method of determining the fibrinolysis in serum and the interpretation of the results in vitro are discussed.

5 GERINNUNGSSTÖRUNGEN UND KLINIK
TROUBLES DE LA COAGULATION ET CLINIQUE
CLOTTING DISTURBANCES AND CLINIC

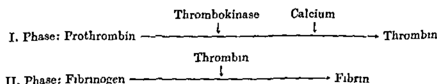
Die klinische Bedeutung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren[1]

F. Koller

Krankenhaus Neumunster, Zurich (Schweiz)

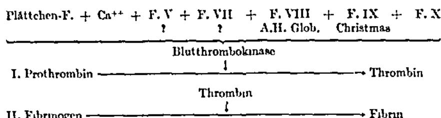
In der Pathogenese der Thrombose spielt die Blutgerinnung eine wichtige, wenn auch nicht allein ausschlaggebende Rolle, und die künstliche Beeinflussung der Gerinnung stellt heute die wirksamste Waffe in der Bekampfung der Thrombose dar. Es ist daher auch der medizinische Praktiker gezwungen, sich mit den Grundtatsachen des Gerinnungsvorganges vertraut zu machen Diese Aufgabe wird jedoch erschwert durch die weitverbreitete Auffassung, *daß die moderne Gerinnungslehre nur fur Spezialisten verstandlich sei*. Wenn es mir gelingt, Sie in den wenigen Minuten, welche mir zur Verfugung stehen, zu überzeugen, daß diese Lehre – sofern man sich auf die klinisch wichtigen Tatsachen beschränkt – weniger kompliziert ist als ihr Ruf, so ist der Zweck dieser Ausfuhrungen erreicht.

Wenn wir das *klassische Gerinnungsschema*,



[1] In der vorliegenden Arbeit werden nur die gerinnungs*fördernden* Plasmafaktoren berücksichtigt.

welches *Morawitz* vor genau 50 Jahren aufgestellt hat, mit dem *modernen Schema*



vergleichen, so sehen Sie, daß die beiden Phasen I und II beinahe identisch dargestellt werden. Was während der letzten 50 Jahre hinzugekommen ist, betrifft lediglich die *Vorphase* der Gerinnung, in welcher eine ganze Reihe von Faktoren zusammenwirken, um die Blutthrombokinase zu bilden. Wahrscheinlich wird dabei eine in den Plättchen enthaltene Vorstufe durch eine Reihe von Katalysatoren aktiviert. Diese letzteren sind mit den Ziffern V–X gekennzeichnet, weil im klassischen Schema die Existenz von nur vier obligaten Gerinnungsfaktoren angenommen wird. Die meisten dieser Faktoren wurden durch die Analyse hämorrhagischer Diathesen entdeckt. Das Studium dieser «Naturexperimente» hat erst die Vielgestaltigkeit des *normalen* Gerinnungsvorganges erkennen lassen.

In der Tat entspricht dem Mangel eines jeden Gerinnungsfaktors eine besondere Form hämorrhagischer Diathese, und zwar sowohl eine hereditäre als auch eine erworbene. Eine Ausnahme bildet das Calcium, weil dieses Element noch so lebenswichtige andere Funktionen besitzt, daß eine Verminderung seiner Konzentration auf Werte, welche die Blutgerinnung merklich beeinflussen würden, mit dem Leben gar nicht vereinbar wäre. Die Thrombokinase (Faktor III) muß heute in die Faktoren, die bei ihrer Bildung mitwirken, aufgeteilt werden.

Tabelle 1. Koagulopathien
Mangel gerinnungsfördernder Faktoren im Plasma

	Hereditär	Erworben
Faktor I: Fibrinogen	Afibrinogenämie	Leberzellaffektionen (schwerste Formen)
Faktor II: Prothrombin . .	Sog. essentielle Hypoprothrombinämie	Leberzellaffektionen, K-Avitaminosen, Dicumarolwirkung Neugeborener
Faktor III: Thrombokinase	(siehe Faktor V–X)	(siehe Faktor V–X)
Faktor IV: Calcium .	—	—
Faktor V (und VI) .	Parahämophilie	Leberzellaffektionen, Purpura fulminans
Faktor VII	Fälle von *van Belle*, *Alexander*, *Owren*	Leberzellaffektionen, K-Avitaminosen, Dicumarolwirkung Neugeborener
Faktor VIII: antihämophiles Globulin	Hämophilie A, Parahämophilie	Hämophiloid des Neugeborenen ?
Faktor IX: Christmas Factor .	Hämophilie B	?
Faktor X	Hämophilie C ?	Leberaffektionen, K-Avitaminosen, Dicumarolwirkung Neugeborener

Wenn wir nun die *hereditären* und *erworbenen Formen* hämorrhagischer Diathesen vergleichen, so fällt auf, daß bei ersteren die Störung sehr viel *selektiver* ist als bei letzteren, indem in der Regel nur gerade *ein* Gerinnungsfaktor fehlt. Dies trifft zu für die Afibrinogenämie, bei welcher sogar der Faktor VIII (antihämophiles Globulin), der chemisch so schwer

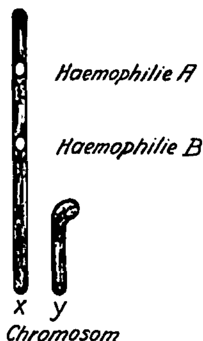


Abb 1.

vom Fibrinogen getrennt werden kann, in völlig normaler Konzentration vorhanden ist; ebenso gilt dies für die seltene, sogenannte essentielle Hypoprothrombinämie, ferner für die Hämophilie A und B. Wir haben bereits 1950 darauf hingewiesen, daß die rezessiv geschlechtsgebundene hämorrhagische Diathese, mit andern Worten die Hämophilie, durch den Mangel zweier verschiedener Gerinnungsfaktoren bedingt sein könne Diese Faktoren sind nun näher charakterisiert und gerinnungsphysiologisch als völlig verschieden voneinander erkannt worden Wir müssen also annehmen, daß im X-Chromosom zwei verschiedene Gene vorhanden sind, die normalerweise gegen die Hämophilie schützen, und zwar entspricht das eine Gen dem Faktor VIII oder antihämophilen Globulin (dessen Mangel die Hämophilie A verursacht), das andere dem Faktor IX oder Christmas Factor (dessen Fehlen die Hämophilie B hervorruft) (Abb. 1). Es scheint uns richtiger, die Bezeichnung Hämophilie für beide Formen beizubehalten, da sie weder klinisch noch genetisch, sondern eben nur gerinnungsphysiologisch voneinander unterschieden werden können Ein isolierter Mangel von Faktor X ist *bei hereditären hämorrhagischen Diathesen bisher nicht mit Sicherheit* nachgewiesen worden.

Wie steht es nun mit den Faktoren V und VII, die vor allem als Aktivatoren der Gewebsthrombokinase in Erscheinung treten, während ihre Funktion bei der Bildung der Blutthrombokinase nicht über jeden Zweifel erhaben ist (daher die Fragezeichen im Gerinnungsschema) Gemeinsam mit *Oeri*, *Matter* und *Duckert* konnten wir nachweisen, daß in den von uns untersuchten Fällen von hereditärem Faktor-V-Mangel gleichzeitig ein Mangel an Faktor VIII (antihämophilem Globulin) nachweisbar ist, mit andern Worten, daß das Faktor-V-Defizit mit einer Hämophilie A vergesellschaftet ist (Abb 2) Auch bei einem hereditären Faktor-VII-Mangel haben wir Anhaltspunkte für das Fehlen eines zweiten Faktors, und zwar des Faktor IX (Hämophilie-B-Faktor) feststellen können Diese Beobachtung bedarf jedoch noch der Bestätigung. Es scheint ferner, daß auch die Faktoren IX und X gleichzeitig vermindert sein können.

Abb. 2 Verhalten der Gerinnungsfaktoren bei der Hämophilie.

Abb. 3. Wirkung des Dicumarols und seiner Derivate auf die Gerinnungsfaktoren (schematisch).

Wir stellen somit fest, daß bei den hereditären Formen hämorrhagischer Diathese ein einziger Faktor oder höchstens zwei vermindert sind bzw. fehlen. Demgegenuber sind bei den *erworbenen Formen* regelmäßig mehrere Faktoren in ihrer Konzentration herabgesetzt Am deutlichsten zeigt sich diese vielwurzlige Pathogenese bei den Leberparenchymaffektionen: in schweren Fällen finden wir eine Verminderung des Fibrinogens, des Prothrombins und der Faktoren V, [illegible] setzung der Hämophi[illegible] interessiert in erster I[illegible] Derivate verursachen eine Konzentrationsabnahme folgender drei Faktoren Prothrombin, Faktor VII und Faktor X. Es war schon wegen ihrer eindeutigen Wirkung in der Thromboseprophylaxe und -therapie anzunehmen, daß die Bildung der Blutthrombokinase durch sie verzogert wurde. Diese Vermutung ist durch den von *Fluckiger* u. Mitarb in unserem Laboratorium gefuhrten Nachweis der Faktor-X-Abnahme einwandfrei bestätigt worden (Abb 3).

Was fur das Dicumarol Gultigkeit hat, trifft mutatis mutandis auch für dessen Antagonisten, das Vitamin K, zu Dieses Vitamin bewirkt eine Steigerung der Konzentration derselben Faktoren Prothrombin, Faktor VII und Faktor X. Diese Steigerung macht sich allerdings nur geltend, wenn die Konzentration vermindert war, und geht nicht uber die Norm hinaus.

Eine gesteigerte Konzentration wurde bisher nur bei wenigen Faktoren nachgewiesen, und zwar, wie zu erwarten, bei denjenigen Faktoren, deren quantitative Bestimmung relativ genau möglich ist Fibrinogen (speziell bei Infektionskrankheiten und auch bei anderen Zuständen, die mit einer Vermehrung der Globuline einhergehen), Prothrombin (in geringem Maße am Ende der Schwangerschaft); Faktor VII (ebenfalls am Ende der Schwangerschaft, aber in viel ausgesprochenerem Maße als das Prothrombin)

Wenn wir uns zum Schlusse die Frage vorlegen, warum so zahlreiche Faktoren vorhanden sein mussen, damit der Gerinnungsvorgang in normaler Weise abläuft, so gehen wir wohl nicht fehl mit der Annahme, daß die dadurch bedingte Erschwerung bzw. Verzogerung der Blutgerinnung einen gewissen Schutz darstellt gegen eine allzu leichte intravasale Pfropfbildung, d h. gegen die Thrombose

Koller, F.. Blood 9, 286 (1954); Arch. exp. Path. Pharmak. 222, 89 (1954), dort weitere Literaturangaben).

Zusammenfassung. Bis heute sind zehn gerinnungsfördernde Faktoren im Plasma nachgewiesen worden, die mit römischen Ziffern gekennzeichnet werden. Bei den hereditären hämorrhagischen Diathesen fehlt in der Regel nur ein Gerinnungsfaktor (bei familiärem Faktor-V-Mangel haben wir allerdings gleichzeitig ein Faktor-VIII-Defizit nachweisen können), bei den erworbenen sind stets mehrere Faktoren vermindert. So verursachen das Dicumarol und seine Derivate eine Abnahme folgender drei Faktoren: Prothrombin, Faktor VII und Faktor X, Vitamin K verursacht eine Zunahme der Aktivität derselben drei Faktoren. Bei schweren Leberparenchymschädigungen sind beinahe alle plasmatischen Gerinnungsfaktoren vermindert. Während der Schwangerschaft kann eine Zunahme von Prothrombin und besonders von Faktor VII nachgewiesen werden

Résumé. Jusqu'à présent, dix facteurs favorisant la coagulation ont été trouvés dans le plasma. Leur désignation par des chiffres romains est proposée. Dans les diathèses hémorragiques héréditaires un seul facteur de la coagulation fait défaut (dans deux cas de déficience du facteur V, nous avons cependant pu prouver l'existence simultanée d'un déficit du facteur VIII), tandis que dans les diathèses hémorragiques acquises, plusieurs facteurs sont toujours diminués. Ainsi, le dicoumarol et ses dérivés provoquent une diminution des trois facteurs suivants. la prothrombine, le facteur VII et le facteur X. La vitamine K produit une augmentation de l'activité de ces mêmes facteurs. Lors d'altérations graves du parenchyme hépatique, presque tous les facteurs plasmatiques de la coagulation sont diminués. Pendant la grossesse, une augmentation de la prothrombine et particulièrement du facteur VII peut être constatée.

Summary. Up to the present ten coagulation-promoting factors (denoted by Roman numerals) have been detected in the plasma. In hereditary hemorrhagic diatheses there is, as a rule, deficiency of only one coagulation factor (in familial factor V-deficiency we have, however, been able to detect a simultaneous factor VIII-deficiency); in acquired hemorrhagic diatheses there is always deficiency of several factors. For example, dicumarol and its derivatives cause a decrease of the following three factors prothrombin, factor VII and factor X; vitamin K effects an increase in the activity of these three factors. In severe liver damage practically all the plasmatic coagulation factors are diminished. During pregnancy an increase in the prothrombin and, especially, factor VII activity has been observed

The Coagulation Defect in Liver Disease

R. B. Hunter and W. Walker

Department of Pharmacology and Therapeutics, University of St. Andrews Medical School, Queen's College, Dundee, and the Therapeutics Unit, Maryfield Hospital, Dundee (Scotland)

Since the discovery of the relationship between vitamin K deficiency and the bleeding that may occur in obstructive jaundice, it has been usual to do the one-stage "prothrombin" test of Quick in patients with this or other forms of liver disease, in order to determine the presence and extent of the coagulation defect. On the basis of this test, which for many years was considered to give a true measure of prothrombin, it was believed that obstructive

jaundice or hepatocellular disease resulted in prothrombin deficiency, which could be corrected by parenteral administration of vitamin K in obstructive jaundice but not in hepatocellular disease.

This conception remains fundamentally true, but it is now realized that the clotting defect in these conditions is not so simple, and that the Quick test has a complex mechanism which is sensitive to several other factors in addition to prothrombin. In spite of this, it is still often regarded as an adequate screening test for a coagulation defect in, for example, a jaundiced patient being prepared for surgery.

We have recently studied a number of patients with obstructive jaundice, infective hepatitis and cirrhosis, with findings that suggest that the one-stage test of Quick by itself is of very limited value in assessing the clotting defect both in obstructive jaundice and parenchymatous liver disease. Tables 1 and 2 show the one-stage clotting times (Quick test)

Table 1
Factor VII deficiency in obstructive jaundice

Case No.	Quick Test (sec.)				
	Normal plasma	Patient's plasma	Patient + 10% F. V prep.	Patient + 10% normal plasma	Patient + 10% F. VII prep.
1	11	17	17	16	13
2	11	14	14	13	12
3	11	15	16	14	12
4	14	21	21	19	12
5	13	21	21	19	13
6	12	15	15	14	12
7	14	18	18	17	14
8	12	16	17	13	12
9	12	16	16	13	11
10	12	20	20	17	13
11	12	17	17	15	13
12*	12	20	20	20	18
13*	14	38	37	25	17
14	14	17	16	15	14

* Cases with hæmorrhage

Table 2
Factor VII deficiency in hepatocellular disease

Case No.	Quick Test (sec.)				
	Normal plasma	Patient's plasma	Patient + 10% F. V prep.	Patient + 10% normal plasma	Patient + 10% F. VII prep.
1	11	18	18	14	12
2	12	15	16	13	12
3	11	16	16	14	11
4*	11	17	18	14	12
5	11	15	16	14	12
6	12	15	16	14	12
7	12	16	17	15	12
8	12	15	16	13	13
9*	12	18	18	16	13
10*	14	18	18	17	14
11*	13	18	18	18	14

* Cases with hæmorrhage

obtained with the plasmas of 25 patients with liver disease. All showed slight or at most moderate prolongation of the clotting time, although some of these patients had severe liver damage, and some had hæmorrhage into skin and subcutaneous tissues The clotting time in this test, as is well known, depends chiefly on lack of factor V or factor VII. In severe prothrombin deficiency as such the one-stage time may be prolonged only by a few seconds (1). The prolongations found in our cases, therefore, could be due to lack of anyone or more, of these three factors. Tables 1 and 2 illustrate the diagnostic modification of the one-stage test suggested by *Biggs* and *Macfarlane* (4) to determine which factor is chiefly responsible for the defect. Addition of a 10% concentration of $Al(OH)_3$-treated fresh normal plasma (as a source of factor V) to the test plasma has no effect on the one-stage clotting time, so that factor V deficiency can be excluded in these cases. Addition of 10% of normal serum, however, virtually corrects the clotting time in almost every case, showing that deficiency of factor VII is responsible for the defect in the Quick test. Normal plasma, containing all three factors, also reduces the one-stage clotting time but in every case to a smaller extent than normal serum

If this problem is approached in the same way as one would the control of anticoagulant therapy, it might be concluded in the majority of these cases that the clotting defect and the danger of hæmorrhage, in the event of surgery for example, was slight. Actually, in such cases it is necessary to measure the prothrombin separately, as has been done in this series by means of the two-stage area method of *Biggs* and *Douglas* (1).

Table 3
Prothrombin deficiency in liver disease

Case No.	Obstructive jaundice			Case No.	Hepatocellular diseases		
	Quick Test (sec)		Prothrombin % of normal		Quick Test (sec.)		Prothrombin % of normal
		control				control	
3	15	(11)	30	3	16	(11)	49
4	15	(13)	18	4*	17	(11)	10
5	21	(13)	14	5	15	(11)	21
6	15	(12)	42	6	16	(12)	44
7	18	(14)	59	7	16	(12)	32
8	16	(12)	40	8	15	(12)	7
9	16	(12)	30	9*	18	(12)	40
10	20	(12)	78	10*	18	(14)	20
11	17	(12)	60	11*	18	(13)	22
12*	20	(12)	6				
13*	38	(14)	14				
14	17	(14)	46				

Prothrombin estimated by the two-stage area method (*Biggs* and *Douglas*)

* Cases with hæmorrhage

Table 3 shows the results of prothrombin estimations in these patients, with the Quick test clotting times for comparison. In six patients quite severe hæmorrhage into the skin and subcutaneous tissues was present, and in four of these it was associated with low levels of true prothrombin. The sixth case was improving and had shown no further evidence of hæmorrhage for six days when his prothrombin was found to be 40% of normal. His prothrombin level at the time of active bleeding is unknown.

The same problem of severe deficiency of prothrombin as such may occur in the course of anticoagulant therapy with coumarin drugs, especially with prolonged or high dosage, or in the presence of a contributing factor such as liver disease. But in the case of anti-

coagulants the Quick test is generally greatly prolonged at the same time, and this serves as a warning. In our recent experience, however, hæmorrhage from anticoagulants in four patients has been associated with very low prothrombin levels rather than with grossly prolonged clotting times in the Quick test. The cause of hæmorrhage in anticoagulant overdosage and in liver disease may be similar, although in neither condition is the mechanism yet fully understood.

Another method of studying the coagulation defect in liver disease is the blood thromboplastin generation test (2, 3). When the Quick test shows a deficiency in factor VII and the corresponding serum is used as a source of factor VII and Christmas factor, a poor generation of blood thromboplastin results (fig 1). This occurs fairly consistently in obstruc-

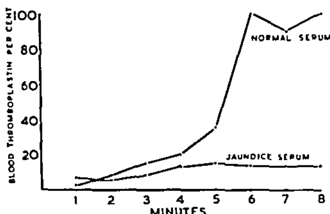


Fig 1. Blood thromboplastin generated from same mixture of platelets and $Al(OH)_3$-plasma using normal serum, and serum from patient with obstructive jaundice. Quick test normal plasma 11 sec. Quick test patient's plasma 17 sec (factor VII deficient).

tive jaundice with low levels of factor VII, the generation of thromboplastin returning to normal with the Quick test. With hepatocellular disease the situation may be different. In one patient *with infective hepatitis* the serum gave normal thromboplastin generation when his Quick test was 18 sec. (control 11 sec.) and defective thromboplastin generation three days later when his Quick test was only 15 sec. (control 12 sec.). As in coumarin-treated patients (5) this may mean that a serum factor other than factor VII is altered in hepatocellular disease, but further study is necessary.

1. *Biggs, R*, and *Douglas, A. S.* J. clin Path 6, 1, 15 (1953). – 2. *Biggs, R*, *Douglas, A. S*, and *Macfarlane, R. G* J. Physiol. 119, 89 (1953) – 3 *Biggs, R.*, and *Douglas, A S.* J. clin. Path. 6, 1, 23 (1953). – 4. *Biggs, R*, and *Macfarlane, R. G* Human Blood Coagulation and its Disorders, p. 198. Oxford University Press, 1953 – 5. *Hunter, R. B*, and *Walker, W.* Proc. int. Conf. Thrombosis a. Embolism, Basel 1954, p. 199

Summary. In fourteen cases of obstructive jaundice and eleven of hepatocellular disease the Quick test showed moderate or slight reduction in factor VII. In such cases severe hypoprothrombinæmia can exist, unrevealed by the Quick test, and may play an important part in initiating hæmorrhage

Zusammenfassung. Bei 14 Patienten mit Okklusiv-Icterus und 11 mit parenchymatoser Lebererkrankung zeigte die einstufige Prothrombinzeit (Quick) nur eine kleine Verlängerung, die ihren Grund in einem Mangel an Faktor VII hatte. 7 dieser Patienten hatten einen sehr

niedrigen wahren Prothrombinspiegel (etwa 20% oder darunter), bestimmt nach dem zweistufigen Prothrombintest. 4 davon hatten Blutungen. Der einstufige Prothrombintest (Quick) zeigt also bei Okklusiv-Icterus und parenchymatöser Lebererkrankung gefährlich niedrige Prothrombinspiegel, die mit ernsthaften Blutungen verbunden sein können, nicht an

Résumé. Chez 25 patients présentant un ictère par occlusion (14 cas) ou une affection hépatique parenchymateuse (11 cas), le temps de prothrombine (Quick, dosage en 1 temps) ne se montra que modérément augmenté, du fait d'un manque de facteur VII. 7 de ces malades avaient un taux de prothrombine vraie très bas, de l'ordre de 20% ou moins, comme le montrait le dosage de la prothrombine en 2 temps; en outre, 4 d'entre eux saignaient

Le dosage de la prothrombine en 1 temps selon *Quick* ne permet donc pas de déceler les taux de prothrombine dangereusement bas qui peuvent être associés à une hémorragie grave dans l'ictère par occlusion ou les affections hépatiques parenchymateuses. L'importance de ces constatations est discutée

Studien über die Blutgerinnung in der Schwangerschaft

U. Ciulla

Clinica Ostetrica-Ginecologica dell'Università di Milano (Italia) – Direktor: Prof. C. Vercesi

Die Erforschung der Blutgerinnungsfaktoren in der Geburtshilfe hat schon seit längerer Zeit die Bedeutung derjenigen Vorgange gezeigt, welche die Bildung des Coagulums bewir-

Punkte des Gerinnungsproblems in der Schwangerschaft und im Wochenbett unter normalen und pathologischen Verhältnissen abzuklären, indem wir die verschiedenen Zustände

Wochenbett prüften.

ıe an der Umwandlung des Pro-

omboplastin der Blutplättchen

geprüft, indem wir dessen Verhalten mit dem Verfahren von *Soulier* untersuchten, welcher das Oxalatplasma des Pferdes als stabilen Reaktivator verwendet, der nach Rekalzifikation inkoagulabel wird

Wir haben auf diese Art festgestellt, daß bei normaler Gravidität am Termin die mittleren Zeitwerte 312 Sekunden betragen, mit einem Minimum von 180 Sekunden und einem Maximum von 400 Sekunden, Werte, die als normal zu bezeichnen sind; es besteht eine leichte

den Gestosen überzeugt sind.

Die einzigen erwähnenswerten Abweichungen haben wir bei Phlebitiden im Wochenbett festgestellt, wo ein mittlerer Zeitwert von 150 Sekunden festgestellt wurde. Bei der Bestimmung des Residualprothrombins haben wir in der Schwangerschaft am Termin keine nennenswerten Veränderungen gefunden, auch wenn das Mittel der erhaltenen Werte im Schwangerenserum um 5% höher war als das Mittel der Kontrollseren.

Ausgedehntere Studien wurden dem Verhalten des Faktors VII in der Schwangerschaft und im Wochenbett gewidmet, wobei wir das Verfahren von *Koller* anwandten, wonach zur Prüfung des genannten Faktors VII ein plasmatischer Stoff, welcher frei ist von Faktor VII, verwendet wird.

Die erhaltenen Resultate zeigten die konstante Erhöhung der Prozentwerte mit Variationen von 151% in der Schwangerschaft am Termin bis zu 176% in den ersten Tagen des Wochenbettes.

Eine weitere Verstärkung der Aktivität des Faktors VII charakterisiert die Präeklampsie, wo der mittlere Prozentwert bei Schwangerschaft am Termin 185% erreicht.

Bestimmte Zustände in der Pathologie der Geburtshilfe sind hingegen durch eindeutige Verminderung der Prozentwerte charakterisiert, wie z. B. der drohende Abort, bei welchem ein Mittelwert von 94,5%, und das Haemoperitonaeum bei Extrauteringravidität, wo ein Wert von 76,6% erhalten wurde.

Die Prüfung der Blutaffinität für Toluidinblau nach der Methode von *Meneghini* und *Cerrini* hat bei gesunden Frauen im Intermenstruum Mittelwerte von 0,4 mg% ergeben, welche etwas unter den Werten aus der Literatur liegen, die zwischen 0,45 und 0,55 mg% schwanken. Am Ende der Schwangerschaft erhielten wir auf Grund der Untersuchungen von ungefähr 100 Fällen Mittelwerte von 0,35 mg%, mit einem Minimum von 0,30 und einem Maximum von 0,40 mg% in einem einzigen Fall.

In den ersten Wochen der normalen Schwangerschaft erhielten wir die niedrigsten Werte der ganzen Serie: Nach dem 10. Wochenbettag kehren die Werte auf die Höhe der Kontrollen zurück.

Für das Studium der allgemein als fibrinolytische Vorgänge bezeichneten Aktionen haben wir außer der Prüfung der einzelnen Faktoren des Systems die Methode von *Grifoni* und *Vanacore* angewandt.

Die Untersuchung wurde an 200 geburtshilflichen Fällen durchgeführt, und die Resultate, ausgedrückt in Prozentwerten von positiver Fibrinolyse, sind die folgenden:

Normale Schwangerschaft	28%
Eröffnungsperiode	56%
Austreibungsperiode	72%
Wochenbett am 6. Tag	24%
Pathologische Schwangerschaft	65%
Aborte	43%

Diese letzten Resultate versuchen die Frequenz der Fibrinolyse bei den untersuchten physiopathologischen Bedingungen in Prozentwerten auszudrücken; obwohl kein Vergleich möglich ist mit Resultaten, welche mit feineren und genaueren Methoden erhalten wurden, erlauben sie doch eine Bewertung der fibrinolytischen Aktivität, welche mit andern Verfahren nicht möglich ist.

Zusammenfassend kann bestätigt werden, daß mit dem [illegible] ren die T[illegible] ten zeigt, [illegible] in jenen pathologischen Schwangerschaften, in denen von gewissen Autoren eine Erhöhung der zirkulierenden thromboplastischen Faktoren angegeben wurde (Präeklampsie, Ab-

ruptio placentae). Die einzige Ausnahme bildet die Phlebitis im Wochenbett, bei welcher wir eine deutliche Erhohung der Thromboplastinaktivität festgestellt haben.

Normal waren sowohl der Prothrombinwert wie auch die Verwertung des Prothrombins wenigstens in bezug auf die physiologische Schwangerschaft.

Erwahnenswert scheint uns das Verhalten des Faktors VII mit deutlicher Erhöhung der Prozentwerte während des Schwangerschaftsverlaufs und einem Maximum in den ersten Tagen des Wochenbettes.

In der Pathologie der Geburtshilfe ist die Erhohung der Aktivität des Faktors VII bei den Gestosen und noch mehr bei den Phlebitiden im Wochenbett zu nennen und die Verminderung beim beginnenden Abort und beim Haemoperitonaeum der Extrauteringravidität. Zum vollkommen normalen Verhalten der Antithromboplastinaktivitat gesellt sich die äußerst geringfugige Verminderung der sogenannten Heparinaktivitat in der physiologischen Schwangerschaft, die wir mit der Methode von *Cervini* und *Ficola* nachweisen konnten.

Bezuglich der Fibrinolyse ist der mäßige Prozentwert positiver Fibrinolyse bei physiologischer Schwangerschaft und die Erhohung in der pathologischen Schwangerschaft erwahnenswert, auch wenn diese nicht von Blutungserscheinungen begleitet ist, was mit der Frequenz der schweren Hypofibrinogenität nach geburtshilflichen Eingriffen übereinstimmt

Zusammenfassung. Die Untersuchung der thromboplastischen Wirkung der Blutplättchen, mittels der Methode von *Soulier* durchgefuhrt, zeigt ein ganz normales Verhalten sowohl während der fortgeschrittenen physiologischen wie auch der pathologischen Gravidität (frühe und späte Gestosen), eine gelegentliche Erhohung zeigte sich jedoch während puerperaler Phlebitis Während der physiologischen Schwangerschaft waren die Resultate in bezug auf den Prothrombinspiegel und die Prothrombinverwertung normal.

Dagegen ergab sich eine außerst geringfugige Abnahme der Heparinwirkung, wie es nach der Methode von *Cervini* und *Ficola* gezeigt werden konnte

Die Untersuchung des Verhaltens des Faktors VII nach der Methode von *Koller* hat jedoch gezeigt, daß die prozentualen Werte während der Schwangerschaft bedeutend zunehmen und während der ersten Tage des Puerperiums eine nochmalige Steigerung erfahren Noch höhere Werte wurden von uns bei präeklamptischen Gestosen und bei puerperaler

der extrauterinen

iwangerschaft und deren spatere Steigerung wahrend pathologischer Schwangerschaften erklären die Moglichkeit des Auftretens einer schweren Hypofibrinogenämie nach geburtshilflichen Eingriffen.

Résumé. *L'activité thromboplastinique du type plaquettaire du plasma, contrôlée selon*

physiologique les résultats obtenus concernant le taux de prothrombine et l'utilisation de la prothrombine, furent également normaux.

A cette activité thromboplastinique normale de la grossesse physiologique s'associe une diminution très faible de ce qu'on appelle l'activité héparinique, évaluée selon la méthode de *Cervini* et de *Ficola*.

Le facteur VII, estimé selon la méthode de *Koller*, présente en revanche pendant la grossesse physiologique une nette augmentation des valeurs en pour-cent comme c'est d'ailleurs

aussi le cas dans les premiers jours du puerpérium. Nous avons trouvé des valeurs encore plus élevées dans les gestoses prééclamptiques et dans les phlébites puerpérales, alors qu'une diminution a été observée lors d'avortement et dans des cas d'hémopéritoine (grossesse extra-utérine).

Les valeurs en pour-cent de la fibrinolyse, faibles dans la grossesse physiologique, augmentent dans la grossesse pathologique, même s'il n'y a pas d'hémorragie, et permettent ainsi, après des interventions obstétricales, la formation d'une hypofibrinogènémie grave.

Summary. The study of the thromboplastic effect of the platelets of the plasma, carried out by the method of *Soulier*, shows a perfectly normal behaviour during the advanced physiologic pregnancy as well as during pathologic pregnancies (precocious and tardy gestoses); incidental increase of this effect is observed, however, during puerperal phlebitis. During physiological pregnancy, normal results have been obtained in regard to the prothrombin level as well as to the utilization of the prothrombin.

This absolutely normal thromboplastic activity during physiological pregnancy is associated with a most modest reduction of the so called heparinic activity, determinated by the technics of *Cerrini* and *Ficola*.

The study of the behaviour of factor VII by *Koller's* method, however, has indicated a distinct increase of the percentual values during the physiological pregnancy with a further increase during the first days of puerperium. Still higher values have been found in pre-eclamptic gestoses and puerperal phlebitis, while a reduction has been observed due to abortion and hæmoperitoneum of extrauterin pregnancy.

The low percentage of positive fibrinolysis during physiological pregnancy with a later increase during pathological pregnancy, also if not accompanied by hæmorrhagic phenomens, justifies the possibility of the onset of severe hypofibrinogenæmia after obstetrical operations

Syndromes aigus consécutifs à une consommation accrue du fibrinogène en obstétrique

R. Masure et J. A Schockaert

Clinique médicale A, Laboratoire d'hématologie (Prof. P. Lambin)
et Clinique gynécologique et obstétricale (Prof. J. A Schockaert), Université de Louvain (Belgique)

Plusieurs états pathologiques de la grossesse peuvent s'accompagner d'anomalies de la coagulabilité sanguine en rapport avec une disparition plus ou moins complète du fibrinogène circulant Ces anomalies sont souvent associées à un état de choc prononcé. Elles s'observent au cours de la toxicose gravidique et des décollements placentaires prématurés, à la suite d'avortements provoqués, d'immunisation Rh avec mort du foetus in utero ou d'intervention pour grossesse extra-utérine

La baisse du taux de fibrinogène est attribuée à l'action de substances d'origine placentaire ou utérine libérées en excès dans la circulation maternelle. Plusieurs mécanismes ont été invoqués. une fibrinogénopoïèse insuffisante par atteinte hépatique, une consommation excessive du fibrinogène, une activité lytique anormale ou l'action combinée de ces facteurs.

D'autres anomalies de la coagulation ont été signalées: diminution de l'activité de la prothrombine ou du taux d'accélérine dans le décollement prématuré du placenta, allongement du temps de thrombine et thrombopénie dans l'éclampsie.

ruptio placentae). Die einzige Ausnahme bildet die Phlebitis im Wochenbett, bei welcher wir eine deutliche Erhohung der Thromboplastinaktivität festgestellt haben.

Normal waren sowohl der Prothrombinwert wie auch die Verwertung des Prothrombins wenigstens in bezug auf die physiologische Schwangerschaft.

Erwahnenswert scheint uns das Verhalten des Faktors VII mit deutlicher Erhohung der Prozentwerte während des Schwangerschaftsverlaufs und einem Maximum in den ersten Tagen des Wochenbettes.

In der Pathologie der Geburtshilfe ist die Erhohung der Aktivitat des Faktors VII bei den Gestosen und noch mehr bei den Phlebitiden im Wochenbett zu nennen und die Verminderung beim beginnenden Abort und beim Haemoperitonaeum der Extrauteringravidität. Zum vollkommen normalen Verhalten der Antithromboplastinaktivitat gesellt sich die außerst geringfugige Verminderung der sogenannten Heparinaktivität in der physiologischen Schwangerschaft, die wir mit der Methode von *Cervini* und *Ficola* nachweisen konnten.

Bezuglich der Fibrinolyse ist der mäßige Prozentwert positiver Fibrinolyse bei physiologischer Schwangerschaft und die Erhohung in der pathologischen Schwangerschaft erwahnenswert, auch wenn diese nicht von Blutungserscheinungen begleitet ist, was mit der Frequenz der schweren Hypofibrinogenität nach geburtshilflichen Eingriffen ubereinstimmt.

Zusammenfassung. Die Untersuchung der thromboplastischen Wirkung der Blutplättchen, mittels der Methode von *Soulier* durchgeführt, zeigt ein ganz normales Verhalten sowohl wahrend der fortgeschrittenen physiologischen wie auch der pathologischen Gravidität (frühe und späte Gestosen), eine gelegentliche Erhohung zeigte sich jedoch wahrend puerperaler Phlebitis Wahrend der physiologischen Schwangerschaft waren die Resultate in bezug auf den Prothrombinspiegel und die Prothrombinverwertung normal

Dagegen ergab sich eine außerst geringfugige Abnahme der Heparinwirkung, wie es nach der Methode von *Cervini* und *Ficola* gezeigt werden konnte

Die Untersuchung des Verhaltens des Faktors VII nach der Methode von *Koller* hat jedoch gezeigt, daß die prozentualen Werte wahrend der Schwangerschaft bedeutend zunehmen und wahrend der ersten Tage des Puerperiums eine nochmalige Steigerung erfahren. Noch hohere Werte wurden von uns bei praeklamptischen Gestosen und bei puerperaler [illegible]

Résumé. L'activité thromboplastinique du type plaquettaire du plasma, contrôlée selon [illegible]

prothrombine, furent également normaux

A cette activité thromboplastinique normale de la grossesse physiologique s'associe une diminution très faible de ce qu'on appelle l'activité héparinique, évaluée selon la méthode de *Cervini* et de *Ficola*.

Le facteur VII, estimé selon la méthode de *Koller*, présente en revanche pendant la grossesse physiologique une nette augmentation des valeurs en pour-cent comme c'est d'ailleurs

Nous avons eu l'occasion d'étudier au cours de ces quinze derniers mois 6 cas de décollement placentaire et 1 cas de rétention d'œuf mort. Les résultats des examens de sang se trouvent résumés dans le tableau 1

Les cas 1 à 6 correspondent aux décollements prématurés, le cas 7 à l'évacuation instrumentale d'œuf mort. Le moment de la prise de sang est indiqué par rapport à la sortie du placenta. Les colonnes 3 à 9 indiquent les résultats du temps de Howell ou temps de coagulation du plasma citraté recalcifié à 37° C, la tolérance à l'héparine in vitro, le taux de prothrombine selon Quick, la tolérance à la thrombine ou temps de thrombine, le taux de fibrinogène, l'activité fibrinolytique et fibrinogénolytique, enfin le volume globulaire Les valeurs que nous pouvons considérer comme anormales en fin de grossesse ou au cours du travail sont imprimées en caractères gras.

Parmi nos sept patientes, seules deux présentent des résultats normaux. Dans les cas 1 et 5, le prélèvement pour examen fut effectué après transfusion de sang, qui s'élevait à un litre dans le cas 5. La fibrinogénémie est abaissée dans cinq cas, le taux de prothrombine et la tolérance à la thrombine dans quatre. La coagulabilité appréciée par le test de tolérance à l'héparine in vitro est diminuée dans les cas 3 et 7, qui correspondent aux hypofibrinogénémies les plus marquées. Aucune activité lytique n'a été observée

Tableau 1

Cas	Moment de la prise sang		Temps de Howell	Tolérance à l'héparine	Prothrombine (Quick)	Tolérance à la thrombine	Fibrine mg%	Lyse	Volume globulaire
1	4½ h.	après	2′ 30″	10′ 30″	65 %	33″/19″	195	0	20 %
2	10 min.	après	3′	10′	33 %	120″/23″	110	0	40 %
3	10 min	après	3′	20′	48 %	52″/24″	88	0	31 %
4	2½ h.	avant	2′	11′	100 %	22″/24″	352	0	33 %
5	30 min.	après	3′	17′	100 %	30″/26″	363	0	30 %
6	30 min.	avant	2′ 45″	14′	140 %	21″/21″	93	0	45 %
7	2½ h	après	3′	>30′	20 %	75″/24″	44	0	30 %

L'activité fibrinolytique a été appréciée par l'incubation en tube du plasma dilué et coagulé à 37° C durant 48 heures et par la méthode des pesées successives. Les resultats ont été contrôlés dans les cas 6 et 7 par la méthode des plaques de fibrine d'*Astrup* sur plasma pur et dilué.

Nous avons répété les examens chez les 5 patientes qui présentaient un trouble de la coagulation· dans tous les cas le retour à la normale a été rapide et complet, sauf pour le volume globulaire.

Nous avons pu analyser le sang rétroplacentaire dans 2 cas de décollement prématuré (tableau 2).

Tableau 2

Examens	Cas n° 1	Cas n° 2
Fibrinogène .	0	0
Thrombine libre .	0	0
Prothrombine résiduelle .	2′ 50″	3′
Activité antithrombique .	26″/27″	61″/65″
Activité thromboplastique	1′/2′ 30″	43″/2′ 50″
Activité fibrinolytique . .	0	0
Activité fibrinogénolytique	0	0

Dans le premier cas le liquide exsudé par le caillot avait tous les caractères d'un sérum normal. absence de fibrinogène et de thrombine libre, taux de prothrombine residuel bas, absence d'activité antithrombique directe, absence d'activité lytique. Par contre l'addition de ce sérum au plasma normal accélérait notablement sa coagulation après recalcification, tout comme font les extraits tissulaires

utilisés comme thromboplastine dans la détermination du temps de Quick. Nous obtînmes des résultats superposables dans le deuxième cas sur un echantillon de sang liquide.

Quelle signification attribuer aux anomalies hématologiques et d'abord à l'hypofibrinogénémie observée dans 5 des 7 cas étudiés ? Le retour rapide de la fibrinogénémie à la normale après la délivrance, l'absence de toute activité lytique, tant du sang veineux que rétroplacentaire, la propriété du sang rétroplacentaire d'accélérer la coagulation du plasma normal nous inclinent à admettre une consommation accrue du fibrinogène. Cette consommation excessive résulterait, en accord avec la thèse de *Schneider*, de la libération de thromboplastine dans le plasma sanguin maternel à partir des tissus au niveau desquels s'est produit le *décollement*.

La fibrinolyse est absente de toutes nos observations. Elle doit être considérée, lorsqu'elle se manifeste dans le décollement placentaire prématuré, comme une réaction secondaire occasionnelle. Favorisée par l'état de choc, elle peut être consécutive à une défibrination active.

L'allongement du temps de Quick observé dans 4 cas ne paraît pas résulter d'une hypoprothrombinémie véritable ou d'une carence marquée en proaccélérine ou proconvertine. Le dosage de ces trois facteurs dans le cas 7 où le temps de Quick correspondait à un taux de prothrombine apparent de 20% donnait respectivement des chiffres de 125, 65 et 55%. L'allongement des temps de Quick est par contre sensiblement parallèle à celui des temps de thrombine. Ces modifications ont une origine commune.

Tableau 3

Plasma du témoin (cm^3)	0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0
Plasma du sujet (cm^3)	0	0,02	0,04	0,06	0,08	0,1
Temps de thrombine (sec.) . . .	30	33	37	41	46	90

L'augmentation de la résistance à la thrombine peut correspondre à la présence d'une antithrombine à action immédiate, à une fibrinogénopénie marquée, éventuellement à une anomalie qualitative du fibrinogène. L'addition de fibrinogène aux plasmas appauvris en cette substance est loin de normaliser les résultats. Par ailleurs les allongements des temps de prothrombine et de thrombine peuvent se présenter en l'absence de fibrinogénopénie marquée (cas 1 et 2). Dans le cas 7, la coagulation par la thrombine de mélanges de plasma témoin et du plasma étudié, en diverses proportions, paraît indiquer la présence d'un inhibiteur de la dernière phase de la coagulation (tableau 3).

Tableau 4

Cas	Choc	Pertes sanguines	Diathèse hémorragique	Placenta infarci	Anomalies coagulation	Volume globulaire
1	+	—	—	—	+	20 %
2	+	—	—	+	+	40 %
3	+	—	—	—	+	31 %
4	—	+	—	—	—	33 %
5	+	—	—	+	—	30 %
6	—	+	—	+	+	45 %
7	+	+	+	0	+	35 %

La comparaison des résultats hématologiques avec les données cliniques et anatomo-pathologiques montre qu'il n'y a pas de relation entre l'infarcissement du placenta et les autres

perturbations (tableau 1). Les altérations hématologiques peuvent se produire même lorsque le placenta est scléreux et dégénéré (cas 7). Elles se rencontrent surtout chez les sujets en état de choc. Ce dernier survint chez celles de nos malades dont le décollement prématuré ne s'accompagna pas de perte de sang appréciable au cours du travail et donc susceptible d'avoir résorbé une quantité importante d'activateurs de la thrombinoformation. Ce choc résulte à notre avis, pour une grande part, des multiples microthromboses consécutives à la résorption de la thromboplastine libérée au niveau du décollement. Les mêmes perturbations hématologiques peuvent se retrouver par ailleurs, à des degrés divers, en chirurgie ou au cours de certaines thromboses pulmonaires ou coronariennes.

Résumé. Les auteurs ont recherché les troubles de la coagulation sanguine dans 6 cas de décollement prématuré du placenta normalement inséré et 1 cas d'évacuation instrumentale d'œuf mort.

L'hypofibrinogénémie, observée dans 5 cas, s'accompagnait 4 fois d'un allongement des temps de prothrombine et de thrombine, 2 fois d'une hypocoagulabilité décelable par le test à l'héparine.

Un seul de ces cas présentait cliniquement une tendance générale à l'hémorragie. Aucune activité fibrinogénolytique ou fibrinolytique n'a pu être mise en évidence.

Le sang rétroplacentaire, étudié dans 2 cas de décollement prématuré du placenta, ne montrait aucune activité anticoagulante ou lytique anormale. Il possédait par contre un

fibrinogène.

Summary. Disturbances in blood coagulation are studied in 6 cases of premature separation of normally implanted placenta (abruptio placentae) and 1 case of instrumental evacuation of a death foetus.

The hypofibrinogenæmia, present in 5 cases, was associated four times with prolonged prothrombine and thrombine times, twice with a hypocoagulability, as shown by the heparine-retarded time.

There was a general tendency to hæmorrhage in 1 case only. No abnormal fibrinogenolytic activity could be evidenced

The retroplacental blood, studied in 2 cases of abruptio placentae, did not show any anticoagulant or abnormal lytic activity, but demonstrated a manifest coagulant power to which hypofibrinogenæmia seems to be related.

The lengthening of the prothrombine times is not the result of an appreciable diminution of the factors of the prothrombin complex, but is a consequence of reduced activity of thrombin upon fibrinogen

Zusammenfassung. Bei 6 Fällen vorzeitiger Placentarlosung mit normaler Implantation und einem Falle einer instrumentalen Entfernung eines toten Embryos wurden von den Verfassern die Blutgerinnungsstorungen untersucht

Bei 4 von 5 Fallen waren die Fibrinogenwerte des Blutes vermindert, indem die Prothrombin- und Thrombinzeiten verlängert waren. Bei 2 Fällen wies der Heparintoleranztest eine verminderte Blutgerinnbarkeit nach. Bei einem einzigen Falle wurde klinisch eine allgemeine Blutungsneigung festgestellt. Es konnte nie eine anomale fibrinogenolytische oder fibrinolytische Wirkung nachgewiesen werden.

Das Retroplacentarblut, bei zwei vorzeitigen Placentarlosungen untersucht, wies weder

beschleunigenden Aktivität verbunden.

Die verlängerte Prothrombinzeit wird nicht durch eine beträchtliche Verminderung der Faktoren des Prothrombinkomplexes verursacht, sondern durch eine verminderte Thrombinwirkung auf das Fibrinogen.

Fruchtwasser und Koagulation während der Thrombophilie

E. Szirmai

Zentrallaboratorium (Chefarzt: Dr. E. Szirmai) und geburtshilfliche Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses »Arpád« Budapest (Ungarn) – Vorsteher: PD. Dr. S. Lóránd

Als erster erwähnte *Johnson* (1) die koagulationsfördernde Wirkung des Fruchtwassers. Später bemerkten verschiedene Autoren, daß die Blutung aus einer Episiotomiewunde schneller aufhört, wenn Fruchtwasser darauf fließt. *Rendelstein* (2) berichtet, daß wenig Fruchtwasser, einem Tropfen Blut zugegeben, das Blut in 90 Sekunden gerinnen läßt, während bei der Kontrolle die Koagulationszeit 190 Sekunden beträgt. Die koagulationsfördernde Wirkung des Fruchtwassers scheinen die von *Knopp* (1) und *Russmann* (15) darin gefundenen koagulierenden Fermente Zymosin, Thrombase bzw. Thrombin teilweise zu erklären. *Reid* (3), *Weiner* (4) und *Roby* (5) verweisen auch auf den Thromboplastingehalt des Fruchtwassers (*Rendelstein*, *Frischauf* und *Deutsch* [14])

Im Laufe unserer Untersuchungen bemerkten wir, daß die koagulationssteigernde Wirkung des Fruchtwassers bei der gleichen Patientin zu verschiedenen Zeiten nach dem Blasensprung verschieden stark ist. Wir bemerkten auch Unterschiede in der koagulationsfördernden Wirkung der Fruchtwasser verschiedener Patientinnen unmittelbar nach dem Blasensprung Darum
wassers von gesunden
litten, parallel zu unter
auf die Gerinnungssysteme gesunder Personen Dadurch wollten wir auf Grund der darin befindlichen Aktivatoren – in erster Linie bei Thrombophilen – Folgerungen ziehen

Unsere Untersuchungen führten wir mit dem Fruchtwasser von 15 an Graviditätstoxikose leidenden Thrombophilen und von 20 gesunden Gebärenden (Kontrollen) durch. Unmittelbar vor der Geburt wurden folgende Untersuchungen durchgeführt. 1. Blutungszeit. 2. Gerinnungszeit 3. Prothrombinzeit 4. Bestimmung der Rekalzifikationszeit. 5 Kinasezeit (Faktor VII). 6. Thrombinzeit. 7. Thrombinzeit mit Toluidinblau 8. Quantitative Bestimmung von Fibrinogen. 9. Fibrinogen-B-Test 10 Bestimmung der Geschwindigkeit der Thrombininaktivierung. 11. Untersuchung des Prothrombinverbrauchstestes

tät des Fruchtwassers untersuchten wir in der Weise, daß zu den Koagulationssystemen der

gesunden Kontrollen das Fruchtwasser der Probandin zugegeben wurde. Die Koagulationswirkung des Fruchtwassers haben wir in folgenden Systemen untersucht.

1. Gerinnungszeit. Bei Zimmertemperatur geben wir zu 0,1 ml nativem Blut 0,05 ml Fruchtwasser und messen die Koagulationszeit nach der Mischung.

2. Rekalzifikationszeit. Bei Zimmertemperatur geben wir zu 0,1 ml Oxalatplasma (*Howell* und *Quick* [6]) bzw. -blut (*Szirmai* [7]) eine Mischung von 0,1 ml 1,18%ige $CaCl_2$-Losung und 0,05 ml Fruchtwassermischung. Wir mischen und messen die Koagulationszeit der Systeme.

3. Prothrombinzeit. In einem Wasserbad von 37° C geben wir zu 0,1 ml Plasma eine Mischung von 0,1 ml Kinaselosung und 0,05 ml Fruchtwasser, dann geben wir eine Losung von 0,1 ml M/40 $CaCl_2$ zu und messen die Zeit bis zur Fibrinausscheidung (Hornsche Modifikation des Quickschen Verfahrens). In einigen Fallen gaben wir zu 0,1 ml nativem Blut eine Mischung von 0,1 ml Kinase und 0,05 ml Fruchtwasser und maßen die Zeit der Fibrinausscheidung mit dem Pipettenverfahren (Szirmaische Mikromethode).

4. Thrombinzeit. Die Bestimmung der Plasmathrombingerinnungszeit erfolgt mit einer Thrombinlosung, welche die gleiche Menge normalen Plasmas in ungefähr 14–18 Sek. zum Gerinnen bringt. Zur Bereitung der Thrombinlosung verwenden wir physiologische NaCl-Losung. Hernach geben wir bei Zimmertemperatur zu 0,1 ml Plasma oder nativem Blut 0,01 ml physiologische NaCl Losung, dann 0,05 ml Fruchtwasser und 0,1 ml Thrombinlosung zu und messen die Gerinnungszeit.

5. Thrombinzeit mit Toluidinblau. Bei Zimmertemperatur messen wir die Zeit der Fibrinausscheidung des Gerinnungssystems von 0,1 ml Oxalatplasma oder nativem Blut + 0,01 ml 1%igem Toluidinblau + 0,05 ml Fruchtwasser und 0,1 ml Thrombinlosung. Das Niveau des disponiblen Heparins des Blutes erhalten wir aus der Differenz der Systeme Thrombinzeit und Thrombinzeit mit Toluidinblau

6. Inaktivierungsfahigkeit des Serums. Der Verlauf der Bestimmung: Wir verdunnen 0,5 ml Serum
r Thrombinlosung
id 0,25 ml Frucht
geben wir nach 1, 5 und 10 Min. von der Mischung je 0,1 ml zu 0,1 ml Oxalatplasma und messen die Gerinnungszeit.

7. Kinasezeit (Faktor VII). In ein Wasserbad von 37° C geben wir zu 0,1 ml Oxalatplasma 0,1 ml Kinaselosung, hernach mischen wir 0,05 ml Fruchtwasser und 0,1 ml eines 4 Stunden abgestandenen
ng des Fruchtwassers unter-
, in einigen Fällen täglich eine
suchungen stieg die Koagulation in hohem Maße bei an Graviditatstoxikose leidenden Thrombophilen (im Folgenden nur Thrombophile genannt). In diesen Fällen zeigten mehrere Faktoren eine erhohte Gerinnungsbereitschaft an. Auch bei den gesunden Schwangeren zeigte – den Daten der Fachliteratur entsprechend – der eine oder andere Faktor eine erhohte Koagulation.

Bei den folgenden Untersuchungen bemerkten wir, daß das Fruchtwasser der Thrombophilen beim großten Teil der Falle innerhalb zweier Stunden nach dem Blasensprung die

in 10 Fallen auf 3 Sekunden und bei einer an Eklampsie leidenden Kranken auf 1 Sekunde. Von diesen letzteren trat spater bei zwei Patienten eine Thrombose der unteren Gliedmassen auf. Zwischen der Thrombinzeit und der Thrombinzeit mit Toluidinblau – mit Ausnahme von 4 Fallen – war kein Unterschied zu verzeichnen. Beide Systeme wurden gleichmäßig um 6–9 Sekunden verkurzt. In 4 Fallen zeigte sich zwischen Thrombinzeit und Thrombinzeit mit Toluidinblau ein Unterschied von 2–3 Sekunden. Die Thrombinaktivierung verlangsamte sich in jedem Fall. Die Kinasezeit (Faktor VII) wurde in 19 Fallen auf ein Drittel, in 17 Fällen auf ein Viertel, in 8 Fällen auf die Halfte, in 1 Fall hingegen auf 3 Sekunden verkurzt

Das Fruchtwasser der gesunden Schwangeren verkürzte die Gerinnungszeit in 1 Fall auf ein Drittel, in 9 Fällen auf die Halfte und in 10 Fällen um 80–100 Sekunden. Fast die gleichen Werte erzielten wir auch bei den Rekalzifikationszeiten. Die Prothrombinzeit fiel in 2 Fallen auf ein Viertel, in 5 Fällen auf ein Drittel, in 10 Fallen auf die Halfte. Zwischen der

Thrombinzeit und Thrombinzeit mit Toluidinblau war nur in 2 Fällen ein Unterschied von
2 agulationszeit beider Systeme
u aktivierung des Serums – mit
A wir in jedem Fall Ergebnisse,
welche denen bei Thrombophilen ähnlich waren. Die Kinasezeit (Faktor VII) fiel in 1 Fall auf ein Viertel, in 6 Fällen auf ein Drittel und in 12 Fällen auf die Hälfte, nur in 1 Fall blieb sie unverändert.

Das Kontrollblut bzw. -plasma, in dessen Koagulationssysteme wir das Fruchtwasser einschalteten, gab ohne dieses – Mittelwerte angenommen – eine Gerinnungszeit von 5 Minuten, eine Rekalzifikationszeit von 268 Sekunden, eine Prothrombinzeit von 20 Sekunden, eine Thrombinzeit von 15 Sekunden, eine Thrombinzeit mit Toluidinblau von 9 Sekunden und eine Kinasezeit (Faktor VII) von 18 Sekunden.

Das Fruchtwasser der Thrombophilen wie der gesunden Gebärenden verkürzte die Fibrinausscheidungszeiten gleichmäßig nach Ablauf von 3–5 Sekunden vom Blasensprung an gerechnet. Wir machten die Erfahrung, daß die koagulationsbeschleunigende Wirkung des Fruchtwassers um so mehr nachläßt, je mehr Zeit nach dem Blasensprung vergangen ist. Wir untersuchten die koagulationsbeschleunigende Wirkung des Fruchtwassers von 30 Fällen 7 Tage hindurch vom Blasensprung an gerechnet. Von diesen Fruchtwasserproben verkürzten 2 noch am vierten Tag die Gerinnungs- und Prothrombinzeit auf die Hälfte, bei 12 war eine koagulationsfordernde Wirkung zu verzeichnen. Am siebenten Tag verlängerten schon 29 die Koagulationszeit der Systeme vollkommen, mit Ausnahme der Gerinnungszeit. 4 Fruchtwasser haben noch am dritten Tage die Koagulation etwas beschleunigt, am vierten Tag beeinflußten sie diese nicht mehr, und am fünften Tag verursachten sie eine Hemmung der Koagulation.

Außerdem sahen wir, daß die Thrombinzeit mit Fruchtwasser die Koagulationszeit gerade so verkürzte wie die Thrombinzeit mit Toluidinblau. Das Fruchtwasser thrombophiler und gesunder Gebärender verkürzte die Thrombinzeit und die Thrombinzeit mit Toluidinblau beinahe gleichmäßig. Dies läßt darauf schließen, daß das Fruchtwasser das disponible

Thrombingerinnungssystem außer Fruchtwasser 0,05 γ Heparin. Diese Menge hielt das Fruchtwasser eine Zeitlang gebunden, aber je länger das Fruchtwasser stehen blieb, um so weniger konnte diese Menge gebunden werden. Das thrombophile Fruchtwasser konnte eine größere Menge Heparin binden, und das Nachlassen dieser Wirkung trat etwas langsamer ein. Wenn wir zu frischem Fruchtwasser ein Vielfaches der Heparinmenge geben, dann erweist sich erst das Fruchtwasser der gesunden Gebärenden, hernach das der Thrombophilen als wirkungslos.

Unsere Resultate beweisen, daß im Fruchtwasser koagulationsfordernde Stoffe enthalten sind. Diese Stoffe sind im Fruchtwasser der Thrombophilen stark vermehrt. Unsere Untersuchungen scheinen die Angaben von *Knopp* (1) und *Russmann* (16) teilweise zu bestätigen, nach denen das Fruchtwasser Thrombin enthalt. Da die Inaktivierung des Thrombins durch die Wirkung des Fruchtwassers bei Thrombophilen und gesunden Gebärenden kaum verschieden ist, ist anzunehmen, daß das Fruchtwasser der Thrombophilen nur sehr wenig mehr Thrombin enthalten kann als das der gesunden Gebarenden. Dagegen zeigten uns an-

dere Untersuchungen, daß das Fruchtwasser der Thrombophilen viel mehr kinaseartigen Stoff enthält als das der Gesunden. Dieser Stoff verliert nach Blasensprung ungefähr proportional zur Zeit von seiner Wirkung. Nach einer gewissen Zeit verliert das Fruchtwasser seine koagulationsfördernde Wirkung ganz und hemmt hernach die Koagulation. Diese Wirkung könnten teilweise heparinartige und andere beim Zerfall entstehende Stoffe verursachen. Es könnten dabei aber auch das aus der Placenta oder Decidua stammende und in das Fruchtwasser gelangende Fibrinolysin oder Fibrinogenolysin, welche erst nach der Inaktivierung der Fruchtwasser-Aktivatoren ihre Wirkung entfalten können, eine Rolle spielen.

Die Tatsache, daß in 2 Fällen, in denen das Fruchtwasser eine hochgradige koagulationsfördernde Wirkung hatte, später Thrombose auftrat, läßt darauf schließen, daß die gesteigerte Koagulationsaktivität des Fruchtwassers bei Thrombophilen eventuell ein Vorzeichen der Thrombose ist. Weitere Untersuchungen müssen diese Fragen noch klären.

Einer unserer Fälle war insofern aufschlußreich, als das Fruchtwasser trotz der nach der Geburt auftretenden hämorrhagischen Diathese eine hochgradige koagulationsfördernde Wirkung hatte. Das spricht dafür, wenn wir die Ansicht von *Weiner* (9), *Schneider* (10) sowie *Page* (11), *Bartholomew* (12) und *Steigard* (13) akzeptieren, daß hier aus der Placenta oder Decidua stammende Thrombokinase in das Blut gelangte und das zirkulierende Prothrombin – abhängig von dieser Kinasemenge – sich teilweise in Thrombin umwandelte und unter seiner Wirkung aus dem zirkulierenden Fibrinogen Fibrin entstand. Gleichzeitig verblieb im Fruchtwasser auch weiterhin die – unserer Annahme nach – aus der Placenta oder Decidua in das Fruchtwasser gelangte Thrombokinase.

Wir sind derzeit nicht in der Lage, die Abkürzung der Kinasezeit (Faktor VII) nach Zugabe von Fruchtwasser zufriedenstellend zu erklären.

Die Tatsache, daß das Fruchtwasser beim Toluidinblau die Thrombinzeit besser verkürzt, scheint zu beweisen, daß im Fruchtwasser Thrombokinase enthalten ist. Die Thrombokinase bindet nämlich beim Toluidinblau die Inhibitoren in erhöhtem Maße. Da diese Wirkung beim thrombophilen Fruchtwasser viel stärker ist, müssen wir annehmen, daß wir hier nicht nur einer größeren Menge von Thromboplastin, sondern mehreren Faktoren des Thrombogenkomplexes gegenüberstehen (*Szirmai* [16]).

schiedenen Monaten der Schwangerschaft zu untersuchen.

1. *Knopp* und *Johnson* zit. *Scipiades, E.* A szülészet kézikonyve, Athenaeum Budapest, S. 453. – 2. *Rendelstein F. D.* Wien med. Wschr. 31/32, 100 (1950). – 3. *Reid, D. E., Weiner, A. E.*, und *Roby, Ch. C.* J. Amer. med. Ass. 152, 227 (1953). – 4. *Weiner, A. E., Reid, D. E.*, und *Roby, Ch. C.*, Science 110, 190 (1949). – 5. *Weiner, A. E.*, und *Reid, D. E.*, New Engl. J. Med. 243, 597 (1950). – 6. *Howell* und *Quick, A.* zit. *Horn* u. Mitarb., Orv. Hetil. 92, 466 (1951). – 7. *Szirmai, E.* Orv. Hetil. 94, 1447 (1953); I. simposio sui problemi attinenti alla coagulazione del sangue. Genua, 6. Dezember 1953. – 8. *Szirmai, E.*, und *Bajusz, E.* Z. ärztl. Fortbild. 47, 777 (1953). – 9. *Weiner, A. E.*, u. Mitarb., Amer. J. Obstet. Gynec. 2, 60 (1950), Science 110, 190 (1949). – 10. *Schneider, Ch.* J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 58, 538 (1951). – 11. *Page, E.*
J. Obstet. Gynec. 18, 1818 (1929). –
stein, Frischauf und *Deutsch* Acta
Würzburg 1914. – 16. *Szirmai, E.*, Vortrag Physiol. Gesellschaft, Berlin, 26. Januar 1955.

Zusammenfassung. Der Autor untersuchte die Koagulationswirkung des Fruchtwassers bei 45 an thrombophiler Toxikose leidenden Schwangeren und 20 gesunden Gebärenden, bei den folgenden Systemen des Normalblutes bzw. -plasmas: Gerinnungszeit, Rekalzifika-

tionszeit, Prothrombinzeit, Thrombinzeit, Thrombinzeit mit Toluidinblau, die Thrombininaktivierungsfähigkeit des Serums, Kinasezeit (Faktor VII). Er machte die Beobachtung, daß das Fruchtwasser der Thrombophilen die Fibrinausscheidung der Koagulationssysteme erheblich fordert. Diese Wirkung des Fruchtwassers vermindert sich beim größten Teil der Fälle bei Zimmertemperatur beinahe proportional zu der nach dem Blasensprung verflossenen Zeit. Einige Tage später verliert das Fruchtwasser diese Wirkung gänzlich und beeinflußt die Gerinnungsfähigkeit nicht, später hemmt …

In 2 Fällen, wo das Fruchtwa… rdernde Wirkung hatte, traten später Thro… …t die Folgerung zu, daß die erhöhte Gerinnungsaktivitä… …orzeichen der Thrombose ist.

Der Autor hält die koagulationsfördernde Wirkung des Fruchtwassers hauptsächlich für eine Kinasewirkung. Die große Menge von Kinasekomplex gelangt – seiner Meinung nach – *wahrscheinlich* aus der *Placenta* bzw. Decidua in das Fruchtwasser. Die Beobachtung, daß das Fruchtwasser in größerem Maße als das Toluidinblau die Inhibitoren des Blutes und in begrenzter Menge das dazugegebene *Heparin* binden kann, schreibt der *Verfasser* ebenfalls der Kinasewirkung zu.

Résumé. L'auteur a étudié l'influence sur la coagulation … ine du liquide amniotique prélevé chez 45 accouchées atteintes de … …ose gravidique et, à titre de contrôle, chez 20 …

… …ophilie accélère le dégagement de … …nue avec le temps écoulé depuis la rupture de la po… … pour disparaître complètement après quelques jours.

Dans 2 cas, qui par la suite développèrent une thrombose, le liquide amniotique avait un effet accélérateur par trop marqué sur la coagulation L'auteur attribue cette action à la thrombokinase qui, selon lui, constitue une partie du liquide amniotique et provient vraisemblablement du placenta et de la décidua. Il attribue également à la thrombokinase le fait que le liquide peut, en grande quantité, fixer les inhibiteurs du sang, tel le bleu de toluidine, et même partiellement l'héparine

Summary. The author examined the coagulation effect of the amniotic fluid of 45 thrombophilic toxicoses in pregnancy as well as 20 control healthy mothers, according to the following clotting methods of the normal blood or plasma: native clotting, recalcification time, prothrombin time, thrombin time, thrombin time with toluidinblue, the thrombininactivation and the kinase time (factor VII)

He observed that the amniotic fluid of the thrombophilic patients hastens considerably the fibrin secretion. This effect of the amniotic fluid decreases nearly proportionally with the time since the rupture of the membrane In a few days the amniotic fluid loses completely this effect and does not influence the clotting, later it hinders it. In 2 cases, when the amniotic fluid showed very high clotting quickening effect, a thrombosis appeared later. Therefore, the conclusion can be drawn from this observation that possibly the increased clotting activity of the amniotic fluid might be a foretoken of a thrombosis

The author regards the clotting quickening effect of the amniotic fluid to be based chiefly on kinase influence. According to his opinion, the large quantity of kinase probably comes into the amniotic fluid partly from the placenta or from the decidua Further he observed and claims it to be also the kinase influence, that the amniotic fluid can fix to a greater extent than the toluidin blue the inhibitors of the blood, and to a limited extent the heparin blended to it.

Fibrinolysis in Patients with Metastatic Cancer of the Prostate

H. J. Tagnon

Institut Jules Bordet, Brussels (Belgium), and the Memorial Center, New York (U.S.A.)

Our interest in the problem of fibrinolysis goes back to what we believe were the first observations of the occurrence of fibrinolysis in patients in shock or with other types of anoxemia (1). These original observations were made on patients with burns, post partum hemorrhage and other types of traumatic shock. The mechanism of the dissolution of the fibrin clot in these conditions is still incompletely understood, but there is little doubt that fibrinolysis of a severe degree can impair the hemostatic function of the organism and lead to profuse bleeding (2)

Because it is known that the normal prostate contains a proteolytic enzyme, it occurred to us that the presence of fibrinolysis should be investigated in patients with carcinoma of the prostate The basis for this opinion was the well known fact that another enzyme, the acid phosphatase, which is also present in prostatic tissue, is found in the blood of a high proportion of patients with metastatic cancer of the prostate.

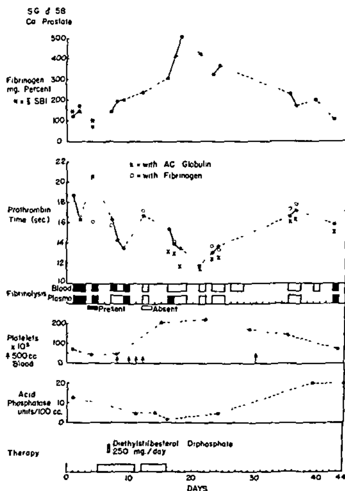


Fig. 1.

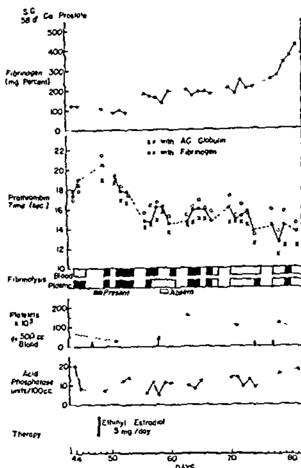


Fig. 2.

Consequently patients with this disease were *systematically studied for the presence of* fibrinolysis and the results of this study will now be presented:

In this work, fibrinolysis is defined as the complete dissolution of the clot of whole blood at 37° C.

49 consecutive unselected patients with metastatic carcinoma of the prostate were studied, 6 of whom showed fibrinolysis on one or several occasions. The incidence in this short series is therefore approximately 12%. The enzyme responsible for the dissolution of the clot was able to digest purified fibrinogen in vitro. Evidence that this fibrinolysin originated *from the prostatic tissue was obtained by demonstrating the presence of* large amounts of a proteolytic enzyme in the prostatic cancer tissue whether primary or metastatic. The presence of a fibrinolysin in the metastatic tumor provided strong evidence that the *enzyme* was *really* present *in the* tissue of the prostatic carcinoma and was not found as the result of contamination of the cancer extract by normal prostatic tissue (3).

A detailed study of a patient with metastatic carcinoma of the prostate proved by biopsy, who was followed for 150 consecutive days provided information on the effect of the prostatic fibrinolysin on the blood clotting factors As shown on fig. 1, fibrinolysis could be demonstrated in the blood and the plasma of the patient on admission, at a time when the plasma fibrinogen level was low and the prothrombin time prolonged. Coincidentally with the

administration of estrogens, the fibrinolysis gradually disappeared and the fibrinogen as well as the prothrombin time returned to normal values. Discontinuance of treatment resulted in reappearance of fibrinolysis and deficiency of plasma fibrinogen and prothrombin factors.

The fibrinogen measurements were carried out after the addition of soy bean trypsin inhibitor to the sample of blood, the results represent therefore a close approximation of the fibrinogen levels in the circulating blood. The prolonged prothrombin times were not corrected by the addition of purified fibrinogen to the fibrinogen deficient samples of plasma, but were partly corrected by the addition of Ac-globulin.

Fig. 2 shows similar fluctuations of fibrinogen levels and prothrombin times in correlation with the presence or absence of fibrinolysis in the blood of the patient.

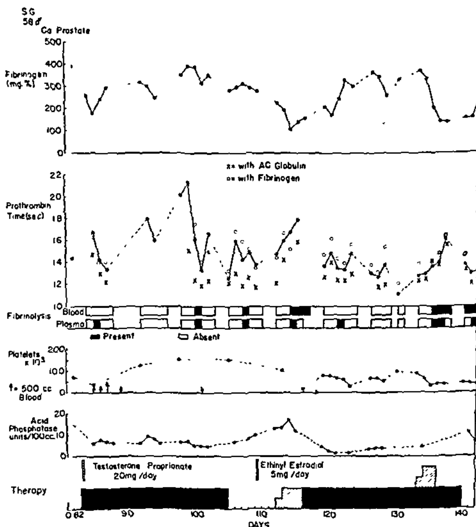


Fig. 3.

The effect of the administration of testosterone on fibrinolysis is shown on fig. 3. Testosterone was given on three consecutive days, beginning on day No. 112. There was an immediate reappearance of fibrinolysis, a fall of the plasma fibrinogen level and a prolongation of the prothrombin time. These changes were reversed by substituting estrogens for the

testosterone on day No. 116. The administration of testosterone was repeated on day No. 131 this time concurrently with the administration of estrogens, and produced the same results.

These observations which have been made also on two other patients with similar results indicate that the prostatic fibrinolysin is able to produce a deficiency of fibrinogen and prothrombin factors which may reach hemorrhagic levels. All our patients have shown hemorrhagic manifestations during the periods when fibrinolysis was present, and in five out of six cases, these hemorrhagic episods occurred in the presence of a normal number of platelets (4).

These observations indicate also that fibrinolysis in our patients was strongly influenced by the administration of sexual hormones. This constitutes an additional argument in favor of the prostatic origin of the enzyme found in the blood of this type of patients.

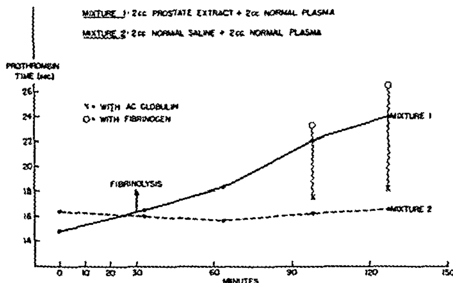


Fig. 4.

An experiment was performed to demonstrate that the prostatic fibrinolysin is actually able to produce the alterations of clotting factors observed in our patients. As shown on fig. 4, such changes could be produced in vitro by incubating an extract from prostatic carcinoma with normal citrated plasma

1. *Tagnon, H. J., Levinson, S. M., Davidson, C. S.*, and *Taylor, F. H. L.* Amer. J. med. Sci. 211, 88 (1946). – 2. *Tagnon, H. J.* New Engl. J. Med 249, 650 (1953) – 3. *Tagnon, H. J., Schulman, P., Whitmore, W. F.*, and *Leone, L. A.* Amer J. Med 15, No. 6, 875 (1953). – 4. *Tagnon, H J., Whitmore, W. F., Schulman, N. R.*, and *Kravitz, S. C.* Cancer 6, 63 (1953).

This investigation was aided by a grant of the Damon Runyon Memorial Fund, New York (U S.A.). – The illustrations are reproduced from the "American Journal of Medicine", with the kind permission of the Editor.

Summary. We have described a new type of fibrinolysis causing abnormal bleeding. It is observed in 12% of patients with metastatic carcinoma of the prostate. The enzyme appears to originate from the tumor tissue itself, in a manner analogous to the prostate acid phosphatase. The enzyme is able to digest fibrinogen and some or all the prothrombin factors of the plasma. The release of this type of fibrinolysin into the blood is under the control of the sexual hormones.

So far, we have not observed a fibrinolysin with these properties in the blood of patients having other types of cancer.

Zusammenfassung. Bei 12% von 49 Patienten mit metastatischem Prostatakarzinom wurde im Blut ein aktives proteolytisches Enzym gefunden. Dieses war in der Lage, Fibrinogen, Prothrombin und Ac-Globulin abzubauen, wodurch bei einigen Patienten eine schwere hämorrhagische Diathese entstand, welche durch einen Mangel dieser Gerinnungsfaktoren charakterisiert war. In Extrakten des Karzinomgewebes konnte ein Enzym gefunden werden, mit welchem diese Veranderungen in vitro reproduziert werden konnten. Verabreichung von Östrogen beseitigte die Fibrinolyse und den Mangel an Gerinnungsfaktoren Testosteron hatte den entgegengesetzten Effekt

Résumé. Sur 49 patients atteints de cancer métastatique de la prostate, 12% montrent un enzyme protéolytique dans le sang Celui-ci est capable en effet de décomposer le fibrinogène, la prothrombine et l'Ac-globuline· il en résulte, chez quelques patients, une importante diathèse hémorragique caractérisée par une déficience de ces facteurs de coagulation.
On a pu trouver dans des extraits de tissus cancéreux un enzyme qui, in vitro, était capable de reproduire ces modifications. L'administration d'hormones œstrogènes a fait disparaître la fibrinolyse et a corrigé la déficience des facteurs de coagulation. La testostérone produit un effect contraire.

Discussion

J. Favre-Gilly, Paris (France) Très interessé par la communication de *Tagnon*, je signale que j'ai

[illegible]

de fortes doses d'œstrogènes, en même temps que les hémorragies disparaissaient et que la prostate s'améliorait. Il y eut deux rechutes des hémorragies avec fibrinolyse à des moments où le malade ne recevait plus d'œstrogènes

Die Bedeutung niedermolekularer Eiweißkörper für die Entstehung von Kreislaufschock und für die Hemmung der Blutgerinnung

H. Fischer, Lotte Kreuzer und H. Argenton

I. medizinische Universitätsklinik Frankfurt a. M. (Deutschland) – Direktor. Prof. F. Hoff

In keiner der modernen Monographien und Zusammenfassungen uber die Zellpermeabilität (1, 2, 3, 4) finden sich Angaben darüber, ob Eiweißkörper mit verhältnismäßig niederem Molekulargewicht in Zellen eindringen können So ist tatsachlich bis heute noch nicht bekannt, ob Insulin und andere Proteohormone ihre Wirkung an der Zelloberfläche oder im Zellinneren entfalten. Daß die Zellwand im allgemeinen fur große Moleküle impermeabel ist, kann als gesichert gelten; hierauf beruhen die Gesetzmäßigkeiten der Donnan-Verteilungen und der kolloidosmotischen Druckphanomene.

Wir haben uns mit der Frage der Zellpermeabilität für Proteine beschäftigt und fur quantitative Untersuchungen solche Eiweißkorper gewahlt, die sich auf Grund ihrer besonderen Eigenschaften, wie Fällbarkeit, isoelektrischer Punkt und besondere Aminosäurezusammensetzung, von den Zell- und Plasmaproteinen unterscheiden lassen.



Abb. 1. Leberzellen vom Hund, unbehandelt Färbung Pappenheim

Protamine als die stärkst basischen Eiweißkorper werden von fast allen bisher untersuchten Zellen (Ascitestumorzellen, Knochenmarkszellen, Leuko- und Lymphocyten, Leberzellen), aber auch von Protozoen und vielen Bakterien aufgenommen und gespeichert. Die Konzentration in der Zelle kann das 50fache der Außenkonzentration erreichen. Die Zellen schwellen dabei und verandern ihre Struktur charakteristisch (s. Abb. 1 und 2).

Der Aufnahmeprozeß ist temperaturabhängig und durch verschiedene Fermentgifte hemmbar, was dafur spricht, daß Stoffwechselvorgänge daran beteiligt sein mussen; andererseits *spielt einfache Adsorption an saure Äquivalente des Cytoplasmas und des Zellkerns* zweifellos eine Rolle

Als Zeichen fur die dabei vor sich gehenden Verdrangungen von zellständigen Kationen und Anionen kann man die Elektrolytverschiebungen in der Zelle ansehen, die wir am Ascitestumor naher untersucht haben (Tab. 1) Durch ansteigende Mengen Protamin wird Zellkalium durch Natrium ersetzt. Die Kationensumme nimmt um den Betrag ab, der dem Basenaquivalent des aufgenommenen Protamins etwa entspricht.

Der Hinweis auf diesen Verdrangungsmechanismus scheint uns fur die noch zu erorternden Vorgange beim Schock wichtig Nicht nur die relativ niedermolekularen Protamine,



Abb. 2. Leberzellen vom Hund, mit 0,1%igem Protamin behandelt Färbung Pappenheim.

sondern auch größere, nicht mehr dialysierbare *Histone* dringen in intakte Zellen ein und rufen in gleicher Weise Zellschwellung und Elektrolytverschiebungen hervor wie die Protamine.

Tabelle 1
Verschiebung der Zellelektrolyte durch Protamin

% Protamin	Na meq/l	K meq/l	Kationensumme meq/l
0,00	37	97	134
0,05	73	46	119
0,10	76	27	103
0,50	81	23	104

Mehr neutrale Eiweißkorper, wie *Trypsin* und *Polypeptide* (Pepton Witte), werden ebenfalls, wenn auch in schwacherem Maße aufgenommen. Die höchste gemessene Speicherung betrug hier das 10fache der Außenkonzentration. Morphologische Veränderungen konnten wir dabei nicht feststellen; die Elektrolytverschiebungen in der Zelle sind wesentlich geringer als die bei basischen Proteinen beobachteten.

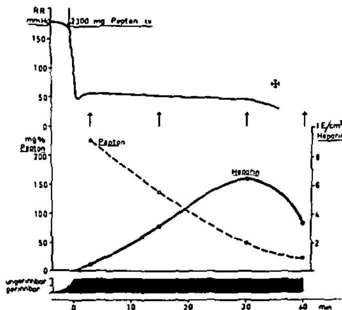


Abb. 3. Peptonschock.

laren Speicherungsmechanismus beruhen. Für den experimentellen Peptonschock ... Hund läßt sich zeigen, daß das injizierte Pepton innerhalb kurzer Zeit aus dem Kreislauf verschwindet (s. *Abb. 3*). *Im Urin ist es nicht nachzuweisen;* es *muß also vom* Gewebe aufgenommen worden sein. Gegensinnig mit dem Verschwinden von Pepton erscheint Heparin im Plasma und hebt die Gerinnung auf. Wir glauben, daß die Freisetzung von Heparin eine direkte Folge der Peptonspeicherung durch die Mastzellen ist und auf einer Verdrangung beruht, wie wir sie fur die Zellelektrolyte der Tumorzellen oben demonstriert haben.

Um mit Pepton einen Schock zu erzielen, sind beträchtliche Dosen erforderlich (0,1 g/kg

und mehr) (5). Mit Histon und vor allem mit Protamin (6) kann man schon mit $^1/_{10}$ dieser Menge denselben Effekt erreichen. Es besteht kein Zweifel, daß auch in diesem Falle die celluläre Speicherung das pathogenetisch wichtigste Moment darstellt; denn nach intravenöser Injektion von Protamin ist dieses unmittelbar darauf nicht mehr im Blut nachzuweisen (s. Abb. 4). Allerdings wird diese Aussage dadurch in ihrer Beweiskraft eingeschränkt, daß auch Fibrinogen Protamin bindet.

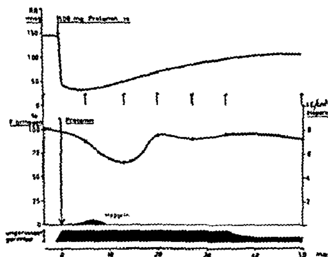
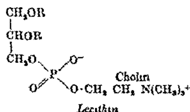
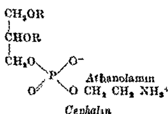


Abb 4 Protaminschock.

Wie erklärt sich nun die Ungerinnbarkeit des Blutes für den Fall des Protamin- und Histonschockes? Sie beruht nicht auf der Ausfällung von Fibrinogen, denn, wie Abb. 4 zeigt, sind auch im voll ausgeprägten Schock noch 65% des in Fibrin umwandelbaren Fibrinogens vorhanden. *Der Zusatz kleiner Thrombinmengen genügt, um das Plasma sofort zum Gerinnen zu bringen.* Die Ungerinnbarkeit ist im Gegensatz zum Peptonschock auch nicht auf Heparin zurückzuführen, denn Protamin und Histon neutralisieren Heparin. Die Tatsache, daß Thrombin die Gerinnung herbeiführt und selbst nicht durch Protamin inaktivierbar ist, deutet auf eine Hemmung in der ersten Phase der Gerinnung hin. Wir haben die basischen Proteine mit den einzelnen Gerinnungsfaktoren zusammengebracht (verwendet wurden Thrombin, Accelerin, Convertin. Behringwerke, Thrombokinase · Geigy) und festgestellt, daß nur die *Thrombokinase inaktiviert wird. Chargaff* fand 1938 (7), daß Protamin und Histon mit Cephalin, einem integrierenden Bestandteil des Lipoproteinkomplexes der Plättchen- und Gewebsthrombokinase, salzartige Verbindungen eingeht und damit die Aktivität des Fermentes blockiert.





Den Befund *Chargaffs* können wir dahingehend erweitern, daß nicht nur Protamine und Histone, sondern auch andere Polypeptide die Thrombokinase inaktivieren. Wir haben

Pepton und Polypeptide aus Kochextrakten von Leber und Thymus geprüft. Während jedoch 2–4 mg Protamin berechnet auf 100 cm³ Plasma schon eine deutlich gerinnungsverzögernde Wirkung haben, sind beim Histon 10–20 mg und von Pepton 500–1000 mg

lenken und auf die Kurve hinweisen, die die Heparinkonzentration im Plasma darstellt. Die kleine initiale Zacke deutet darauf hin, daß auch hier Heparin freigesetzt, jedoch sofort durch Protamin abgebunden wird.

Wir haben den Heparinnachweis nicht nur mit der üblichen Protamintitrationsmethode durchgeführt, sondern dafür auch zwei andere Prinzipien benutzt, die eine einwandfreie Charakterisierung von Heparin erlauben.



Abb. 5. Elektrophoretische Trennung von Heparin Glykokoll/NaOH nach Sorensen, pH = 12, 200 Volt 0,1 cm³ Plasma + 1 IE Heparin (Liquemin Roche). Oberer Streifen: Heparinanfärbung, unterer Streifen Protaminanfärbung

Durch Papierelektrophorese und anschließende Färbung mit Toluidinblau läßt sich Heparin von den Plasmaeiweißkörpern trennen und im Falle des Peptonschocks ohne vorhergehende Anreicherung qualitativ nachweisen.

Eine weitere Methode für die Trennung von Heparin und Proteinen ist in der sogenannten «Aussalzchromatographie» von *Tiselius* (8) gegeben:

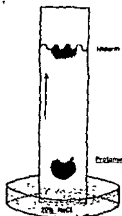


Abb. 6. Aussalzchromatographie von Heparin-Protamin

In höherprozentigen Salzlösungen werden Proteine unlöslich, während Heparin gelöst bleibt. Auf einem Papierstreifen erscheint daher Protein am Auftragungsort, während Heparin mit der Lösungsmittelfront nach oben wandert (s. Abb. 6). Diese Methode erlaubt es, selbst kleine Mengen Heparin aus größeren Mengen Serum nachzuweisen, indem man es zuerst mit Protamin fällt und diese Fällung auf die beschriebene Weise trennt.

Ich darf diese Ausführungen zur Pathogenese des Eiweißschockes und der dabei auftretenden Gerinnungsstörung abschließen mit einem Hinweis auf die Toxizität von Prot-

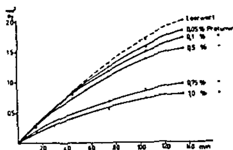


Abb. 7. O_2 -Verbrauch pro mg Tumorzellen (feucht) in Abhängigkeit von der Protaminkonzentration.

amin. Protamin hemmt bei einer Konzentration von 1% die Atmung von Ascitestumorzellen um mehr als die Hälfte (s. Abb. 7), es kann unserer Ansicht nach nicht ganz unbedenklich sein, einem Menschen, der infolge Heparinüberdosierung an Blutungen leidet, mehrmals in kurzen Abständen 5%iges Protamin intramuskulär zu verabreichen, wie das viele Dosierungsschemata empfehlen. Auch die intravenöse Applikation ist mit einer gewissen Gefahr behaftet, wenn man bedenkt, daß kleine Mengen die Thrombokinase hemmen.

1. *Davson, H.*, und *Danielli, J. F.* Permeability of Natural Membranes. Cambridge University

– 8 *Tiselius, A.*: Naturwissenschaften 37, 25 (1950)

Zusammenfassung. Niedermolekulare Eiweißkörper, besonders solche basischer Natur, können in lebende Zellen eindringen und sie schädigen. Die Bedeutung dieses cellulären Mechanismus für die Genese des Eiweißschocks wird diskutiert. Der Nachweis von Heparin im Schockserum durch Papierelektrophorese und durch Aussalzchromatographie wird beschrieben. Die Wirkung von Protamin und Histon auf das Thrombokinasesystem und den Gewebsstoffwechsel wird hervorgehoben.

Résumé. Des protéines, dont le poids moléculaire est peu élevé, surtout celles ayant un caractère alcalin, peuvent pénétrer dans la cellule et la détériorer. L'importance de ce mécanisme dans la genèse du choc par protéines est discutée. Description d'une méthode de détection de l'héparine dans le sérum d'un choqué par électrophorèse sur papier et par chromatographie. *L'action de protéines (protamine et histone) sur le système de thrombokinase* et sur le métabolisme des tissus est mise en évidence.

Summary. Proteins of low molecular weight especially those of basic character are able to enter into living cells and to injure them. The possible role of this cellular mechanism for the pathogenesis of protein-shock is discussed. The presence of heparin in shock serum is shown by paper electrophoresis and by salting-out chromatography. The effect of protamin *and histon on thromboplastin and on tissue metabolism is pointed out.*

Pepton und Polypeptide aus Kochextrakten von Leber und Thymus geprüft. Während jedoch 2–4 mg Protamin berechnet auf 100 cm³ Plasma schon eine deutlich gerinnungsverzögernde Wirkung haben, sind beim Histon 10–20 mg und von Pepton 500–1000 mg erforderlich. Die Anzahl der basischen Gruppen und das Molekulargewicht scheinen bestimmend zu sein, in welchem Maße ein Protein oder Polypeptid die Thrombokinase hemmt

Ich darf Ihre Aufmerksamkeit nochmals auf das Diagramm des Protaminschocks (Abb 4) lenken und auf die Kurve hinweisen, die die Heparinkonzentration im Plasma darstellt Die kleine initiale Zacke deutet darauf hin, daß auch hier Heparin freigesetzt, jedoch sofort durch Protamin abgebunden wird.

Wir haben den Heparinnachweis nicht nur mit der üblichen Protamintitrationsmethode durchgeführt, sondern dafür auch zwei andere Prinzipien benutzt, die eine einwandfreie Charakterisierung von Heparin erlauben



Abb. 5. Elektrophoretische Trennung von Heparin. Glykokoll/NaOH nach Sorensen, pH = 12, 200 Volt 0,1 cm³ Plasma + 1 IE Heparin (Liquemin Roche). Oberer Streifen: Heparinanfärbung, unterer Streifen Protaminanfärbung.

Durch Papierelektrophorese und anschließende Färbung mit Toluidinblau läßt sich Heparin von den Plasmaeiweißkörpern trennen und im Falle des Peptonschocks ohne vorhergehende Anreicherung qualitativ nachweisen.

Eine weitere Methode für die Trennung von Heparin und Proteinen ist in der sogenannten «Aussalzchromatographie» von *Tiselius* (8) gegeben:

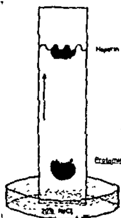


Abb. 6. Aussalzchromatographie von Heparin-Protamin.

In höherprozentigen Salzlösungen werden Proteine unlöslich, während Heparin gelöst bleibt. Auf einem Papierstreifen erscheint daher Protein am Auftragungsort, während Heparin mit der Lösungsmittelfront nach oben wandert (s. Abb. 6). Diese Methode erlaubt es, selbst kleine Mengen Heparin aus größeren Mengen Serum nachzuweisen, indem man es zuerst mit Protamin fällt und diese Fällung auf die beschriebene Weise trennt.

Ich darf diese Ausführungen zur Pathogenese des Eiweißschockes und der dabei auftretenden Gerinnungsstörung abschließen mit einem Hinweis auf die Toxizität von Prot-

tionen zustande. So sehen wir, daß bei *sensibilisierten Tieren nach einem Kollaps* eine hochgradige Vermehrung des *Heparin-Antithrombins auftritt*, nachdem bereits die Sensibilisierung zu der allg ... ten Heparinintitervermehrung geführt hat. Der stärkere unspezifische Reiz – ...
Antithrombin-Spiegel ...
laktischen Schock bzw. beim Peptonschock.

Daß auch Nichteiweißkörper eine veränderte Reaktionsfähigkeit des Organismus hervorrufen, ist aus einer anderen Untersuchungsserie zu ersehen. Hier beobachtet man spontane Erhöhungen des Heparin-Antithrombins nach vorausgegangener Verabreichung von Marcumar und Auslösung eines orthostatischen Kollapses. An sich führt eine alleinige Verabfolgung von Cumarinderivaten zu keiner Erhöhung des Heparin-Antithrombins. Diese Tatsache, daß unter einem stärkeren unspezifischen Reiz während einer Cumarinverordnung eine plötzliche Erhöhung des Heparin-Antithrombins ausgelöst werden kann, lenkt unsere Aufmerksamkeit auf die Gefahren einer hämorrhagischen Komplikation.

Bekannt ist die T ... unter dem Einfluß der *Sensibilisierung eine zunehmende* Verminderung des ...
Faktors V eintritt. ...
bei einer Verminderung als auch bei einer Erhöhung des *Faktors V* ...
malisierung der Gerinnungsfaktoren beobachtet.

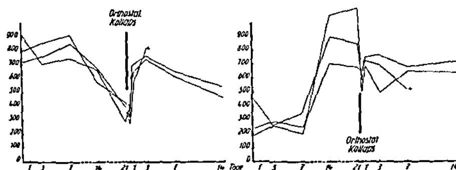


Abb. 2. Verhalten des Faktors V während einer Sensibilisierung mit artfremdem Eiweiß und Auslösung eines orthostatischen Kollapses.

Die Ergebnisse der zuletzt aufgezeigten Untersuchungen lassen erkennen, daß spontane Plasmakonzentrationsänderungen der gerinnungsaktiven Bluteiweiße auftreten können. Solche Wirkungsänderungen kennt man von klinischen Beobachtungen her; wir sprechen dann von einem vegetativen Phasenwechsel. Aber auch unter Anwendung vegetativer Pharmaka, wie Adrenalin, Dihydroergotamin, Novocain, Procain, Hydergin und anderer Substanzen, lassen sich ähnliche Konzentrationsänderungen im Bereich der Gerinnungsfaktoren – mehr oder weniger flüchtig – nachweisen (eigene Befunde, 7, 8). Ganz allgemein sind im Ablauf stärkerer vegetativer Belastungen folgende Gesetzmäßigkeiten zu beobachten:

Je höher der Ausgangswert, um so geringer ist die Tendenz zu einem weiteren Ansteigen der Gerinnungsfaktoren, *um so größer ist die Tendenz zu einem Absinken in den Bereich der normalen Blutkonzentrationen. Liegen tiefe Ausgangswerte vor, so treten die gleichen* Reaktionen auf – nur ist der Verlauf ein umgekehrter. Das Gesetz der Wirkungsumkehr tritt in Erscheinung. Ferner ist festzustellen, daß die reaktiven Änderungen der Gerinnungsfaktoren nach Richtung und Stärke von der jeweiligen Erregungslage abhängig sind.

Gerinnungsfaktoren und vegetative Regulationen

E. Perlick

II medizinische Klinik der Martin Luther-Universität, Halle (Deutschland)
Direktor: Prof. R. Emmrich

Auf Grund allgemeiner klinischer Erfahrungen wissen wir, daß ein gleicher Reiz verschiedene Reaktionen des vegetativen Systems auslöst, und zwar je nach der Phase, in der sich das vegetative System befindet. Im Bereich einer normalen Erregungslage ist der biphasische Grundrhythmus aller vegetativen Regulationen erhalten. Die einzelnen dynamischen Veränderungen werden gegenregulatorisch ausgeglichen. Demgegenüber werden bei einer besonders gesteigerten Erregungslage der parasympathischen und sympathischen Systeme spontane Reaktionsveränderungen einzelner Stoffwechsel- und Kreislauffunktionen beobachtet (1–4)

Wir stellten uns die Aufgabe, das Verhalten der einzelnen Gerinnungsfaktoren in solchen neurovegetativen Erregungsphasen zu untersuchen. Zur weiteren Klärung und Deutung dieser Befunde wurden tierexperimentelle Studien und Beobachtungen der Klinik herangezogen.

1 Orthostatischer Kollaps

In unserer ersten Untersuchungsreihe wählten wir zur Auslösung einer stärkeren vegetativen Belastung den orthostatischen Kollaps. *Bekanntlich leiten manifeste* und latente Schock- und Kollapsreaktionen oft den Beginn einer Thrombose oder Embolie ein (5, 6). In dieser Phase liegt eine maximale Erregung des vegetativen Systems vor. Unsere Untersuchungen zeigen, daß nach Auslösung eines orthostatischen Kollapses zunächst eine geringfügige Verminderung der einzelnen gerinnungsaktiven Bluteiweiße auftritt. Etwa 24 Stunden später ist dann eine gesteigerte Zunahme im Sinne einer überschießenden Gegenregulation zu beobachten, die in den folgenden Tagen mehr oder weniger stark abklingt. In einzelnen Fällen bleibt jedoch die erhöhte Blutkonzentration des Faktors VII bestehen. Ähnliche Reaktionen sind auch bei Faktor V und Prothrombin nachzuweisen.

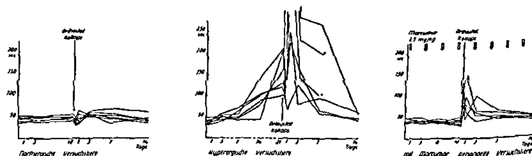


Abb. 1. Das Verhalten des Heparin-Antithrombins vor und nach dem orthostatischen Kollaps im Zustand der Normergie und der Hyperergie sowie nach Verordnung von Marcumar.

Abb. 1 zeigt das Verhalten des Heparin-Antithrombins vor und nach dem orthostatischen Kollaps im Zustand der Normergie und der Hyperergie sowie nach einer vorausgegangenen Verordnung von Marcumar.

Die reaktiven Veränderungen sind in der normergischen Phase gering ausgeprägt. Im Gegensatz dazu kommen im Zustand der Hyperergie als Reizbeantwortung extreme Reak-

im Schlaf und während einer Allgemeinerregung spiegelt die deutliche Polarität der vegetativen Regulationen wider.

Auch im Verlauf der potenzierten Narkose bzw. im Zustand der kontrollierten Hypothermie, die wir mit Einschränkung als einen künstlichen Winterschlaf bezeichnen können, sind ausgeprägte Aktivitätsänderungen der Gerinnungsfaktoren festzustellen. Die Dämpfung der vegetativen Funktionen durch neuroplegische Substanzen ruft eine Verminde-

lyse bleibt jedoch bei Eingriffen im Bereich der Lungen, wie Pneumektomien und Lobektomien, unbeeinflußt. Diese Tatsache dürfte von besonderer Bedeutung für die Praxis sein, da bekannt ist, daß unter Anwendung anderer verschiedener Narkoseverfahren in-

bosegefährdung verstärkt vorliegen (9).

3. *Elektroschocktherapie*

In einer anderen Untersuchungsreihe prüften wir das Verhalten der einzelnen Gerinnungsfaktoren im Ablauf einer Elektroschocktherapie. Die pathologischen Veränderungen der vegetativen Zentren bei Psychosen erklären, daß eine Reizung des vegetativen Systems inadäquate oder sogar paradoxe Reaktionen hervorruft. Es werden Hemmungen oder eine

Krankheitsphasen unterschiedliche reaktive Reizbeantwortungen vorgefunden werden (10, 11, 12). Von Fall zu Fall ist ein unterschiedliches Ansteigen des Faktors V und des Heparin-Antithrombins sowie der anderen Faktoren nachzuweisen. Im Bereich der Fibrinolyse wurden wesentliche Aktivitätsänderungen beobachtet, die zum Teil im Sinne einer Reaktionsumkehr zu deuten sind.

4. *Eingriffe am pressorezeptorischen Reflexbogen*

Weitere Untersuchungen am pressorezeptorischen Reflexbogen zeigen die enge Bindung

schneidung der Nn. vagi, der Aorten- und Carotissinusnerven führt zu einer maximalen Erregung des enthemmten Vasomotorenzentrums. Eine vegetative Gesamtumschaltung im Sinne einer sympathikotonen Reaktionslage tritt ein.

Um weiterhin die Beziehungen zwischen den vegetativen Phasen und den jeweiligen Blutreaktionen zu klären, wurden Untersuchungen während ausgesprochener Erregungs- und Schlafzustände durchgeführt (9). Zunächst untersuchten wir winterschlafende Tiere. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, daß in einer vorwiegend vagotonen Phase, wie der des Winterschlafes, eine deutliche Verminderung der Gerinnungskomponenten Faktor V, VII und Prothrombin vorliegt. Der Heparin-Antithrombin-Spiegel ist erhöht. Im Verlauf von Erregungs- und Abwehrreaktionen – also in einer ausgesprochenen sympathikotonen Phase – ist eine deutliche Steigerung der gerinnungsfördernden Faktoren und eine Abnahme des Heparin-Antithrombins zu beobachten.

Der Heparinspiegel zeigt ein paralleles Verhalten zur Schlaftiefe. Beim Erwachen aus dem Winterschlaf sowie im Wachzustand, insbesondere bei einer Allgemeinerregung, tritt eine zunehmende Verminderung des Heparin-Antithrombins ein (Abb. 3).

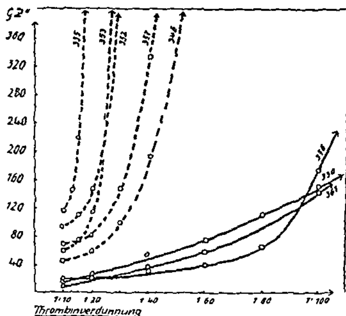


Abb. 3. Verhalten des Heparin-Antithrombins während einer allgemeinen Erregung (——) und während des natürlichen Winterschlafes mit verschiedenen Phasen der Schlaftiefe (----).

Untersuchungen unter Kälteeinwirkung zeigen, daß die Herabminderungen der Gerinnungsfaktoren nicht allein durch die tiefe Körpertemperatur, sondern auch durch die jeweilige Tiefe des Schlafzustandes bedingt sind. Bemerkenswert ist, daß bei tiefen Temperaturen, also unter einer extremen Kältebelastung, sympathikotone Regulationsmechanismen eintreten. In dieser Phase kommen dann spontane Konzentrationsänderungen, z. B. eine akute Verminderung des Heparin-Antithrombins, vor. Es wiederholt sich also auch hier die bereits herausgestellte Gesetzmäßigkeit der Reaktionsumkehr.

Die Tatsache, daß im Verlaufe von Erregungen, insbesondere bei Schmerz- und psychischen Alarmzuständen – wie dies bereits schon von *Cannon* gesehen worden ist –, auffällige Änderungen des Blutstatus zustande kommen, rechtfertigt die Annahme, daß corticale sowie subcorticale Vorgänge auf die Zusammensetzung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren einen Einfluß ausüben. Das unterschiedliche Verhalten der Gerinnungsfaktoren

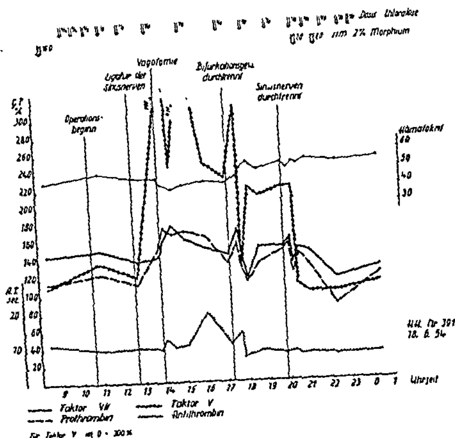


Abb. 5. Paradoxe Reaktion des Faktors V unter dem Einfluß einer Sinusnervendurchschneidung nach vorausgegangener Vagotomie und Eingriffen am paraganglionären Zwischengewebe.

bilisierung, extremer *Kältebelastung* und unter den Einwirkungen einer Elektroschockbehandlung sahen. Die Blutwerte für Faktor V waren sowohl zu Beginn des Versuches als auch während der einzelnen *Eingriffe* auffallend hoch.

Ein anderer Versuch ist *ein Beispiel dafur,* daß die reaktiven Änderungen der Gerinnungsfaktoren nach Richtung und Stärke von der jeweiligen Erregungsbereitschaft und Erregungs... Die Ausgangswerte für die einzelnen Gerinnungsfaktoren

und Carotissinusnerven und die anschließende Vagotomie zu einer gleichartigen Reaktion, und zwar zu einer kurzfristigen Erhöhung der Gerinnungsfaktoren, insbesondere des Faktors V. Das Heparin-Antithrombin wird nur unwesentlich verändert (Abb 6). Inwieweit das Ausmaß dieser sehr kurzfristigen Reaktionen allein von der vorausgegangenen Milzex... und klini... neben den

schen Untersuchungen ...
mannigfachen humoralen und hormonalen F...
den jeweiligen Gerinnungsstatus wesentlich
achtungen erklären einige Erfahrungen der tag...

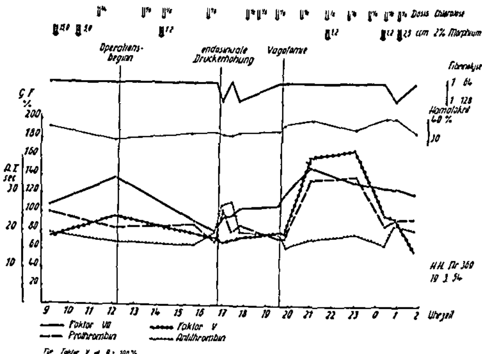


Abb. 4. Der Einfluß einer endovasalen Druckerhohung und anschließender Vagotomie sowie einer funktionellen Ausschaltung der Aorten- und Carotissinusnerven auf die Gerinnungsfaktoren.

Bei einer Hemmung der zentralen vasomotorischen Erregung – ausgelost durch die endosinuale Druckerhohung bzw. Reizung der Pressorezeptoren – wird eine deutliche Zunahme des Heparin-Antithrombins beobachtet Die anderen Gerinnungskomponenten zeigen nur unwesentliche Veranderungen. Nach einer Vagotomie und einer funktionellen Ausschaltung der Aorten- und Carotissinusnerven, die zu einer maximalen Erregung des Vasomotorenzentrums fuhren, ist ein ausgepragter Anstieg der Gerinnungsfaktoren V, VII und des Prothrombins festzustellen. Das Heparin-Antithrombin bleibt hier im wesentlichen unverändert.

Daß bereits nach Freipraparation und Anschlingen beider Sinusnerven und anschließender Vagotomie starkere reaktive Änderungen der einzelnen Faktoren zustande kommen, zeigt ein weiterer Versuch Man sieht einen extremen mehrphasischen Anstieg des Faktors V. Gering ausgepragt ist der Anstieg von Faktor VII und Prothrombin (Abb. 5). Ein Eingriff am nervalen Zwischengewebe in Nahe des Paraganglion caroticum löst wiederum einen fluchtigen Anstieg der Faktoren, insbesondere von Faktor V, aus, dem dann ein verstärkter Abfall folgt. In der Nachphase ist ein gewisser Konzentrationsausgleich der einzelnen Gerinnungsfaktoren zu erkennen. Schließlich lost die Durchschneidung der Sinusnerven eine Senkung der Faktoren, insbesondere von Faktor V, aus.

Auf Grund unserer anderweitigen Erfahrungen mit den Blutveranderungen nach einer Sinusnervendurchschneidung muß die hier eingetretene Reaktion als paradox bezeichnet werden. Sonst sahen wir nach einer Durchschneidung der Sinusnerven einen deutlichen Anstieg der Gerinnungsfaktoren bei einer normalen Erregungsbereitschaft und normalen Erregungslage. Bei dem hier aufgezeigten Versuch ist es infolge der mechanischen Alteration der Sinusnerven, der Vagotomie und der Eingriffe am paraganglionären Zwischengewebe zu einer erhohten Erregungslage gekommen, so daß ein erneuter Reiz – hier die Sinusnervendurchschneidung – eine Umkehrreaktion auslöst, wie wir dies schon nach extremer Sensi-

Zusammenfassung. Im Verlauf

a) eines orthostatischen Kollapses,

b) eines adäquaten Eingriffs an den Pressorezeptoren und einer Entfernung des Halsvagus sowie der Aortennerven,

c) eines natürlichen Winterschlafes und einer pharmakodynamischen Blockade des vegetativen Nervensystems (wie Hibernation, Heilschlaf und potenzierte Narkose),

zu erkennen.

Das Ausmaß und die Richtung der regulativen Konzentrationsänderungen sind jeweils von der neurohumoralen Ausgangslage des Organismus abhängig. *Normalerweise werden* ausgeglichene mehrphasische Gegenregulationen beobachtet. Im Zustand der Hyperergie, nach extremen Kältebelastungen und Erregungen sind inverse und paradoxe Reaktionen *festzustellen.*

Bei adäquater Belastung des vegetativen Regulationssystems erkennt man die enge Koppelung der Gerinnungsfaktorenaktivität an die neurohumorale Kreislaufregulation.

Summary. In the course

a) of an orthostatic collapse,

b) of an adequate stimulation at the pressoreceptors and a removal of cervical vagus as well as of carotis-sinus-nerves,

c) of a natural hibernation and a pharmacodynamic blockade of the vegetative system (like artificial hibernation, curative sleep and potentiated narcosis),

d) of general emotion-stress (caused by cortical reactions and electroshock),

marked activity-differences of coagulating plasma-factors take place. In all degrees compensation and counter-regulation-phases are to be found up to inversion of effect.

and emotional stresses inverse and paradoxical reactions are to be seen.

In an adequate stimulation of the vegetative regulation-system the close connections between the activity of the coagulating and the neuro-humoral regulation of the circulation will be seen.

Résumé. Au cours

a) d'un collapsus orthostatique,

b) d'une stimulation adéquate des pressorécepteurs et d'une résection du vague au niveau du cou et des nerfs sinus-carotidiens,

c) d'une hibernation naturelle et d'un blocage pharmacodynamique du système neurovégétatif (par exemple hibernation artificielle, cure de sommeil, narcose potentialisée),

La grandeur et la direction de la variation régulatrice dépend toujours de la condition neuro-humorale de départ de l'organisme. Normalement on observe des contro-régulations

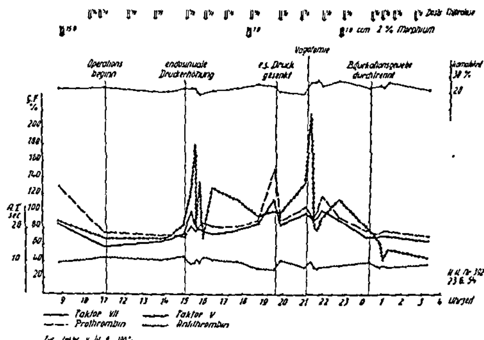


Abb 6. Paradoxe Reaktion der einzelnen Gerinnungsfaktoren nach Durchfuhrung einer endovasalen Druckerhohung und Vagotomie.

festzustellen, daß im Anschluß an einen stärkeren unspezifischen Reiz im Rahmen eines Infektes, einer operativen bzw traumatischen Belastung oder irgendeiner anderen stärkeren vegetativen Belastung akute Änderungen der gerinnungsaktiven Substanzen latent oder manifest auftreten konnen. Diese Plasmaveranderungen verschleiern die Diagnose, so daß der pathologische Blutstatus als Ursache einer Thrombose oder Blutung den einzelnen Untersuchern zunächst nicht auffallt Entscheidend ist es auch, zu welchem Zeitpunkt die reaktiven Veränderungen der Gerinnungsfaktoren bestimmt werden, da wir mit einem mitunter sehr fluchtigen und mehrphasischen Reaktionsablauf rechnen müssen. In einer Phase extremer Erregungszustande – gleichgultig welcher Atiologie und ob diese peripher oder zentral ausgelost werden – sind die regulationspathologischen Veranderungen besonders stark ausgepragt Hier besteht – wie unsere Untersuchungen mehrfach gezeigt haben – eine besondere Bereitschaft zu Umkehrreaktionen. Mehr denn je mussen diese vegetativneuralen Regulationen bei den plasmatischen Gerinnungsfaktoren in Diagnostik und Therapie berucksichtigt werden.

1. *Cannon*· Amer. J. Physiol. **104**, 557 (1933); Ergebn. Physiol. **27**, 2, 80 (1928). – 2. *Selbach*. Fortschr. Neurol. **17**, 129 (1949); 17, 2
W., und *Winkler, W.* Klinik unc
1951. – 5. *Rehn, E.* Dtsch. med
Losung des Thromboemboheproblems. Enke, Stuttgart 1942. – 7. *Leibetseder, F. J.* Wien. Z. inn Med. 32, 102 (1951). – 8. *Rappert, E.*· Wien. klin. Wschr 64, 283 (1952); Zbl. Chir. 77, H. 41 (1952) – 9. *Perlick, E.*, u. Mitarb.: Z. ges. inn Med. 9, 400 (1954), 9, 181 (1954); im Druck. – 10. *Perlick, E.*· Arbeitstagung uber cortico-viszerale Regulationen (im Druck). Leipzig 1954. – 11 *Perlick, E.*, u. Mitarb : Z. ges. inn. Med. 9 (1954) im Druck; Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Verlag J. F. Bergmann, Munchen 1954. – 12. *Conrad, Domanocosky* und *Ott*· Med. Klin 49, 673 (1954). – 13. *Perlick, E.*, und *Kalkoff, W.*· Ref. Bd. int. Tagg. Thrombose und Embolie, Basel 1954. S. 58. – 14. *Lampen, H.*· Dtsch. med. Wschr. 77, 1431 (1952).

Méthode de microdosage. Cette méthode, qui peut être facilement exécutée sur plasma, est avantageusement pratiquée sur sang total. Elle nécessite peu de sang (1 cm³) et peut être rapidement exécutée au lit du malade.

Matériel: appareil (coaglutinoscope),
tubes à hémolyse standard,
mélangeurs de Potin à globules blancs (choisis ayant des divisions de capacité identique),
mélangeur de Potin à globules rouges,
lames de verre creuses, ou, à défaut, ordinaires,
chronomètre.

Réactifs: [illegible]
[illegible]
solution de thromboplastine calcique standard,
plasma privé de prothrombine et de convertine (facteur VII),
plasma privé d'accélérine (facteur V),
sérum thromboplastiné source de convertine (facteur VII),
solution extemporanée d'héparine calcique[1] à 10 γ/cm³:

Prelèvement: Dans un tube à hémolyse contenant 0,1 cm³ de la solution anticoagulante, et, de préférence, préalablement desséchée à l'étuve, on prélève, par ponction veineuse, 1 cm³ de sang du malade, exactement mesuré. Le mélange est assuré par agitation douce. On prélève en même temps et de la même façon, sur un sujet sain, 1 cm³ de sang qui servira de témoin. Les opérations suivantes se font simultanément sur le sang du malade et du témoin.

Dilution· On remplit du sang prélevé comme indiqué plus haut, jusqu'au trait 1 un mélangeur de Potin à globules blancs, et on complète jusqu'à 11 avec la solution saline. On vide le mélangeur dans un tube à hémolyse et on le rince pour assurer le mélange. On obtient une dilution 1/11.

Technique: Remarque. Les mesures peuvent se faire avec des pipettes à globules blancs de capacité vérifiée identique. Les chiffres donnés ci-après correspondent aux divisions de ces pipettes. Ainsi pour mesurer 0,5 on remplit la pipette jusqu'au trait marque 0,5. Les réactifs, exactement mesurés, sont introduits dans l'enceinte de l'appareil, par les trous pratiqués sur le couvercle. Ils sont déposés sur les lames en soufflant dans la pipette qui se vide entièrement. On déclenche le chronomètre en même temps qu'on vide le réactif calcique et on met l'agitateur en marche. Le mélange liquide se déplace suivant l'inclinaison de la lame puis se prend en masse A ce moment précis, aise à saisir, on arrête le chronomètre et on note le temps en secondes. Les résultats sont donnés comparativement malade/témoin et en %. On prend soin d'agiter le tube de sang avant chaque prélèvement pour mettre en suspension les globules rouges

1. Temps de Howell:
   1 sang prélevé sur anticoagulant,
   1 solution calcique standard.
2. Temps de Quick.
   0,5 sang prélevé sur anticoagulant,
   1 solution de thromboplastine calcique standard.
3. Prothrombine-convertine·
   0,5 sang dilué au 1/11e,
   0,5 plasma privé de prothrombine et de convertine,
   1 solution de thromboplastine calcique standard.
4. Prothrombine vraie.
   0,5 sang dilué au 1/11e,
   0,5 plasma privé de prothrombine et de convertine,
   0,2 serum thromboplastiné source de convertine,
   1 solution de thromboplastine calcique standard

---

[1] A partir d'une solution-mère obtenue en ajoutant 0,1 cm³ d'héparine à 4,9 cm³ de tampon de Michaelis, on prelève, dans un mélangeur de Potin à globules rouges jusqu'au trait 1, et on complète jusqu'à 101 avec la solution calcique standard.

équilibrées à phases multiples. En cas d'hyperergie, après exposition à un froid extrême et après des stimulations émotionnelles, on peut constater des réactions inverses et paradoxales.

Une stimulation adéquate du système neuro-végétatif permet de reconnaître la relation étroite existant entre l'activité des facteurs coagulants et la régulation neuro-humorale de la circulation.

Diskussion

W. Marggraf, Göttingen (Deutschland): Auch wir können die Untersuchungsergebnisse *Perlicks* bestätigen. Wir fanden in der vegetativen Blockade ein vermehrtes Auftreten von Thrombininhibitorsubstanzen im venösen Blut unserer neurochirurgisch operierten Patienten. Die Vermehrung dieser Substanzen war besonders im späteren Verlauf der postoperativen Phase zu beobachten (ab 4 bis 10. Tag nach der Operation). Es wurde versucht, mit Protaminsulfat eine kausale Therapie einzuleiten. Auch in Peridural-Lumbal-Anästhesie fanden wir im venösen Blut der anästhesierten Extremität ein vermehrtes Auftreten von Thrombininhibitorsubstanzen. Man kann also sagen, daß in der Sympathicusblockade durch die Vasodilatation vermehrt körpereigenes Heparin in den venösen Kreislauf ausgeschüttet wird.

6 ZUR METHODIK – MÉTHODES – METHODS

Détermination des éléments de la coagulation sanguine

Appareil et méthode de microdosage

F. Al Marachy

Hôpital St-Vincent-de-Paul, Paris (France) – Banque de Sang

La détermination des éléments de la coagulation sanguine, par les renseignements précieux qu'elle est capable de fournir au clinicien, tend de plus en plus à prendre place parmi les procédés courants de laboratoire. Toutefois, les techniques précises, donnant des résul-

[illegible]

mettre au point une méthode de microdosage à la fois très précise et d'exécution très simple.

Appareil[1]. L'appareil comprend. une enceinte thermoréglée, un chassis portant dix lames et deux thermomètres, un agitateur-rotateur mécanique, un dispositif pour recevoir et maintenir à la température de 37° C matériel et réactifs.

Le couvercle, en plexiglace, percé de trous correspondant aux lames et servant à introduire les réactifs, permet de suivre aisément la réaction.

[illegible]

à [illegible]

des [illegible] lecture est rendue aisée par l'éclairage transparent, sont nettement favorisée par la température de 37° C et l'agitation rotatoire.

[1] Appareil et matériel sont fournis par les Laboratoires de Physique Médical, 21, rue des Graviers, Puteaux, Seine.

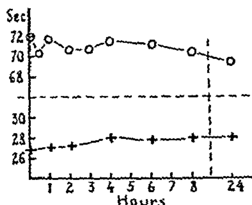


Fig. 1. Stability of thromboplastin prepared according to Owren. Coagulation test: Owren's P-P method. The plasma from two dicumarol treated patients stored at —20° C. in small tubes. A new tube was thawed for each determination to avoid the influence of the instability of the plasma.

Stability of thromboplastin solutions. Thromboplastin solutions prepared according to *Owren* (1), stored at —20° C. and kept at 0° C after thawing out were stable for 24 hours (fig. 1). In order to obtain significant and easily demonstrable changes in the coagulation times blood from dicumarol treated patients with considerable delayed coagulation was used in most of the following experiments as well as normal blood.

Thromboplastin solutions prepared according to the author by dissolving a tablet containing 100 mg of human or rabbit brain (the latter from the Ferrosan Comp., Malmö, Sweden) in 5 ml 0.9% NaCl solution, kept for 10 minutes at 37° C, agitated every 2 minutes and filtered through a double gauze, then kept at 0° C., showed in most experiments a rather constant activity during 24 hours, were, however, usually not as stable as Owren's preparation (fig. 2).

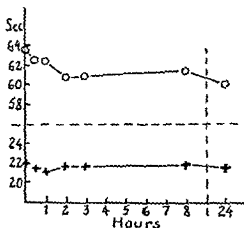


Fig 2 Stability of thromboplastin prepared according to Lehmann from a tablet containing 100 mg rabbit brain (see text). Coagulation test Quick-Lehmann's method. In this experiment plasma stored at—20°C. was used instead of citrated whole blood. Normal plasma + — + — + and plasma from a dicumarol treated patient o — o — o.

Stability of undiluted and diluted oxalated human plasma (Owren). Plasma was prepared according to Owren: 1 part 2% potassium oxalate monohydrate and 9 parts of blood. The plasma was separated by centrifugation immediately after venipuncture. The plasma was

5. Accélérine.

0,5 sang dilué au 1/11e,
0,5 plasma privé d'accélérine,
1 solution thromboplastine calcique standard.

6. Test à l'héparine:

1 sang prélevé sur anticoagulant,
1 solution héparine calcique à 10 γ/cm^3.

Résumé. Pour mettre à la portée de tous les cliniciens les renseignements très précieux que donne la détermination des différents facteurs de la coagulation sanguine, nous proposons. 1. Un appareil thermoréglé muni d'un agitateur-rotateur mécanique, d'un éclairage doux et uniforme et d'un dispositif pour recevoir et maintenir à la température de 37° C matériel et réactifs. Cet appareil peut également servir à toutes les réactions d'agglutination. 2. Une méthode de microdosage, sur sang total, très précise, simple et rapide, permettant la détermination, au lit même du malade, avec 1 cm³ de sang seulement, des différents facteurs de la coagulation sanguine.

Zusammenfassung. Um allen Klinikern die Bestimmung der verschiedenen Blutgerinnungsfaktoren zu ermöglichen, zeigen wir. 1. Einen thermo-regulatorischen Apparat mit mechanischem Rührwerk, mit gedämpfter und gleichmaßiger Beleuchtung und einer Vorrichtung, welche Material und Reagent aufnimmt und bei 37° C hält. Dieser Apparat kann auch fur alle Agglutinationsreaktionen gebraucht werden. 2. Eine genaue, einfache und schnelle Mikromethode im Vollblut, mit nur 1 cm³ Blut konnen am Krankenbett mehrere Faktoren bestimmt werden.

Summary. In order to make the precious information provided by the determination of the different factors of blood coagulation available to every physician, we propose: 1. A [illegible] of 37° C. This apparatus may equally be used for all reactions of agglutination. 2. An extremely accurate, simple and fast method of microdosage on total blood, allowing the determination of the different factors of the coagulation, at the patient's bedside and using only 1 ml of blood.

Instability of Oxalated and Citrated Plasma as a Source of Error in the Determination of "Prothrombin"[1]

J. Lehmann

Central Laboratory, Sahlgren's Hospital, Gothenburg (Sweden) – Director. Prof. J Lehmann

The validity of the control of dicumarol therapy is dependent on the stability of the thromboplastin solution as well as on the plasma—or plasma dilution—to be used. In the present investigation the stability of these solutions is examined and the accuracy of "prothrombin" determinations discussed with special reference to large scale determinations in the clinic with Owren's P-P method and the author's micro-modification of Quick's method.

[1] The therm "prothrombin" is used as a synonym for prothrombin and proconvertin.

ing "prothrombin" per cent values (P-P) and index values (Ind)[2] are presented in the figure.

After 4 hours the decrease in prothrombin times is slower but continuing up to 15 hours. After 24 hours the coagulation times again show an increase.

Plasma diluted immediately 1:10 shows a much higher stability with only a slight decrease in coagulation time in 8 hours.

For undiluted and diluted plasma there was found little difference in stability if kept at 0° C. or +20° C. In more experiments the decrease in coagulation times for the undiluted plasmas occurred faster at 0° C. than at +20° C.

It can thus be concluded from this experiment that for obtaining the highest stability of the plasma it should be diluted 1:10 as soon as possible after the separation of the plasma and kept at room temperature and not in ice water.

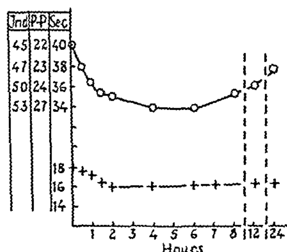


Fig. 5 Stability of citrated whole blood at 20° C as used in Quick-Lehmann's method. Coagulation times for a normal blood (+ — + — +) and a blood from a patient treated with dicumarol (o — o — o).

Stability of Owren's P-P ox plasma. The P-P plasma (ox plasma freed from prothrombin and proconvertin by filtration through 20% asbestos) was kept at 0° C. and +20° C. and the coagulation test performed on a human plasma from a patient treated with dicumarol The dicumarol plasma was stored at —20° C in small tubes and thawed out for each coagulation test. As seen from fig 4 the ox plasma is stable for 4 hours, thereafter showing rapidly decreasing coagulation times

Stability of citrated whole blood. Citrated whole blood, as used in the authors modification of Quick's method (2) (one part of 3 0% $C_3H_4OH(COONa)_3 \cdot 2H_2O$ and 4 parts of blood) showed decreasing coagulation times within the first 2-3 hours, stabilizing for the next 4-5 hours, then increasing again (fig. 5)

Discussion

It is well known from earlier investigations that changes in the coagulation times of oxalated or citrated plasmas occur. In the present paper these changes have been registered for the two methods commonly used in Sweden for the control of dicumarol therapy—

[2] Coagulation time for normal blood multiplied by 100 and divided by the coagulation time of the patient.

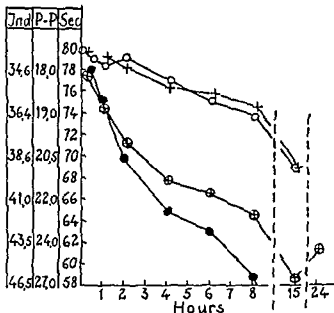


Fig. 3 Stability of undiluted and diluted (1:10) oxalated human plasma prepared according to Owren. Plasma from a dicumarol treated patient, stored undiluted at 0° C. ●—●—● and at +20° C ⊗—⊗—⊗, and stored diluted 1·10 at 0° C. o—o—o and at +20° C. +—+—+. The "prothrombin" values are presented both in "prothrombin times" (Sec) and % values (P-P) and index values (Ind).

kept at 0° C. and +20° C. and the coagulation times determined at different time intervals according to Owren's P-P method after dilution 1·10. Another part of the plasma was diluted immediately 1 10 after separation of the plasma and kept at 0° C. and +20° C and the coagulation test performed at the same time intervals as for undiluted plasma. As seen from fig. 3 the undiluted plasma showed rapid changes during the first 3 hours consisting in decreasing "prothrombin times" (Sec) i.e. increasing coagulability. The correspond-

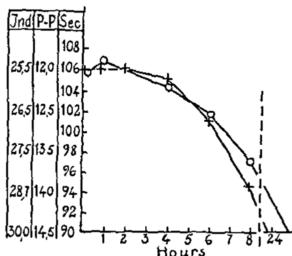


Fig. 4. Stability of Owren's P-P ox plasma at 0° C. o—o—o and at +20° C. +—+—+. A human (dicumarol) plasma used was stored at —20° C. in small tubes and one tube thawed out for each determination.

Zusammenfassung. Es wurde gefunden, daß die Gerinnungszeit bei der Prothrombinbestimmung (Mikromethode nach *Quick-Lehmann*) von Citratvollblut während der ersten 2 Stunden nach Entnahme der Blutprobe abnahm, sich dann während der nächsten 5 Stunden stabilisierte und darauf wieder zunahm. Die Blutgerinnungszeiten für «unverdünntes» menschliches Oxalatplasma (*Owren*) nahmen während der ersten 4 Stunden ziemlich rasch ab, stabilisierten sich dann langsam, wobei sie allerdings während 15 Stunden immer noch abnahmen; darnach stiegen sie wieder an. Zwischen 0 und 20° C zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Gerinnungszeit für 1:10 verdünntes Oxalatplasma war 4–5 Stunden stabil und nahm dann während der nächsten 24 Stunden ab. Für größtmögliche Genauigkeit sollten die Analysen in den gleichen Zeitintervallen ausgeführt werden, in denen die Standardkurve aufgenommen wurde. Weil diese Zeitintervalle beim klinischen Arbeiten nicht eingehalten werden können, sind die Routineanalysen weniger genau.

Résumé. Il a été constaté que le temps de coagulation du sang complet citraté, destiné au dosage de la «prothrombine» (micro-méthode de *Quick-Lehmann*), diminue durant les 2 premières heures qui suivent le prélèvement du sang, reste stable ensuite pendant 5 heures, puis augmente. En ce qui concerne le plasma humain «non dilué» (*Owren*), le temps de coagulation décroît assez vite au cours des 4 premières heures, puis se stabilise lentement tout en diminuant encore pendant 15 heures, pour augmenter ensuite de nouveau. Entre les températures de 0° et de 20° C., il n'y a pas de variation significative. Le plasma oxalaté, dilué 10 fois, est stable pendant 4–5 heures puis son temps de coagulation diminue au cours des 24 heures suivantes. Dans le but d'obtenir la plus grande précision possible, le dosage devrait être fait après le même intervalle de temps que celui observé pour la courbe de standardisation. Ces intervalles ne pouvant pas être respectés en clinique, l'analyse habituelle est moins précise.

Discussion

P. A. Owren, Oslo (Norway). The decrease in the one-stage "prothrombin" time and the P-P (prothrombin-proconvertin) time during storage of oxalated or citrated plasma in contact with glass is caused by a partial activation of the inactive proconvertin into active proconvertin. As mentioned by *Lehmann* this effect is probably caused by an adsorption on to the glass of an inhibitor of proconvertin. The change in activity during storage is largely prevented by adding 100 micrograms of heparin per ml of the oxalated or citrated solution which is used as anticoagulant.

Einfluß der Benetzbarkeit auf den Verlauf der Blutgerinnung und den Gerinnungsbeginn

(Ausstellung)

W. Gundel

Physikalisch-medizinische Kreislaufforschungsstelle Berlin-Friedrichshain (Deutschland)
Leiter: Dipl Phys. W. Gündel

Bei intrakardialen Eingriffen unter Anwendung eines künstlichen Herzens bzw. künstlichen Herz-Lungen-Systems (1, 2) wird zur Vermeidung der Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf Heparin intravenös injiziert. Nach Beendigung der künstlichen Durchströmung wird zur Normalisierung der Blutgerinnung Protaminsulfat appliziert. Die wiederholte Kontrolle der Blutgerinnung ist in diesem speziellen Fall von besonderer Bedeutung. Während der künstlichen Durchströmung muß eine kontrollierte Gerinnungsausschaltung

Owren's P-P method and the author's modification of Quick's method. As demonstrated the changes indicate a shortening of the coagulation times after drawing the sample, i. e. an increase in coagulability. Whether or not this is due to the disappearance of one or more inhibiting factors or activation of accelerating factors has not as yet been settled.

The increase in coagulability is most accelerated during the first 2–3 hours after taking the blood sample for citrated whole blood as well as for oxalated plasma. For each time interval between drawing the sample (citrated blood) or separation of the plasma (oxalated blood) and the coagulation test a new standard curve should be used for interpolation of the per cent value of prothrombin or a new normal coagulation time used for calculating the prothrombin index. This is not possible in routine work. Most prothrombin determinations in the clinic include therefore a variable error. This error will be most pronounced for values near the normal range as a few seconds change in the coagulation time here will change the per cent or index values considerably whereas the error will be negligible at very low values

The error can be diminished if the coagulation test is performed between 2–3 hours after taking the blood sample or separating the plasma as the coagulability has stabilized to a certain degree after this time It is of practical interest that the changes in coagulability at 0° C. and +20° C are rather identical—sometimes faster at 0° C. than at +20° C. It is therefore not necessary to keep the plasmas at 0° C. when the coagulation test cannot be performed immediately after separation of the plasma. The ox plasma used in Owren's P-P method can also be kept at room temperature up to 3–4 hours without considerable change.

Due to the instability of the preparations to be used, the prothrombin values have to be considered as arbitrary values usable for the dicumarol therapy but cannot be claimed to give a true picture of the intravasal coagulability of the blood

1. *Owren, P. A* Scand J. Lab. clin. Invest. 1, 81 (1949); see also *Owren, P A.*, and *Aas, K.* Ibid. 3, 201 (1951). – 2. *Lehmann, J.* Nord. Med 12, 3192 (1941); Mschr. Kinderheilk. 86, 44 (1941) (The method has been modified· 3.0% sodium citrate [with 2 mol H_2O] is used in stead of 3.7–3.8% and the $CaCl_2$ solution is 0.20% instead of 0.45–0 50%).

Summary. 1. The stability of thromboplastin solutions as well as citrated whole blood and oxalated plasmas as used for the "prothrombin" determinations according to Owren's P-P method and the author's modification of Quick's method have been controlled.

2. Thromboplastin solutions used for both methods were found sufficiently stable for the purpose when kept at 0° C. (24 hours).

3. Undiluted oxalated human plasma (*Owren*) showed rather rapid decreasing coagulation times during the first 3 hours after separation, thereafter somewhat stabilizing. After 24 hours the coagulation times again exhibited an increase.

Plasma diluted immediately 1:10 was rather stable for 6–8 hours. The plasmas to be used should, therefore, be diluted immediately after separation of the plasma.

4. Little difference was found in the changes in coagulability when the plasmas were kept at 0° C. and +20° C., respectively.

5. Owren's ox plasma was stable for about 4 hours after having been thawed out from deep frozen state.

6. Citrated whole blood showed decreasing coagulation times during the first 2–3 hours after drawing the blood sample, then stabilizing for the following 5 hours and increasing again after 12 hours.

7. The invalidity of prothrombin determinations due to the instability of the preparations is discussed with special regard to large scale determinations in the clinic.

Zusammenfassung. Es wurde gefunden, daß die Gerinnungszeit bei der Prothrombinbestimmung (*Mikromethode nach Quick-Lehmann*) von *Citratvollblut während der ersten* 2 Stunden nach Entnahme der Blutprobe abnahm, sich dann während der nächsten 5 Stunden stabilisierte und darauf wieder zunahm. *Die Blutgerinnungszeiten für* «unverdünntes» menschliches Oxalatplasma (*Owren*) nahmen während der ersten 4 Stunden ziemlich rasch ab, stabilisierten sich dann langsam, wobei sie allerdings während 15 Stunden immer noch abnahmen; darnach stiegen sie wieder an. Zwischen 0 und 20° C zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Gerinnungszeit für 1·10 verdünntes Oxalatplasma war 4-5 Stunden stabil und nahm dann *während der nächsten 24 Stunden ab. Für größtmögliche* Genauigkeit sollten die Analysen in den gleichen Zeitintervallen ausgeführt werden, in denen die Standardkurve aufgenommen wurde. Weil diese Zeitintervalle beim klinischen Arbeiten nicht eingehalten werden können, sind die Routineanalysen weniger genau.

Résumé. Il a [illegible]
au dosage de la [illegible]
2 premières heures qui suivent le prélèvement du sang, reste stable ensuite [illegible]
puis augmente. En ce qui concerne le plasma humain «*non dilué*» (*Owren*), le temps de coagulation décroît assez vite au cours des 4 premières heures, puis se stabilise lentement tout en diminuant encore pendant 15 heures, pour augmenter ensuite de nouveau. Entre les températures de 0° et de 20° C., il n'y a pas de variation significative. Le plasma oxalaté, dilué 10 fois, est stable pendant 4-5 heures puis son temps de coagulation diminue au cours *des 24 heures suivantes. Dans le but d'obtenir la plus grande précision possible, le dosage* devrait être fait après le même intervalle de temps que celui observé pour la courbe de standardisation. Ces intervalles ne pouvant pas être respectés en clinique, l'analyse habituelle est moins précise.

Discussion

P. A Owren, Oslo (Norway). The decrease in the one-stage "prothrombin" time and the P-P (prothrombin-proconvertin) time during storage of oxalated or citrated plasma in contact with glass is caused by a partial activation *of the inactive proconvertin* into active proconvertin. *As mentioned* by *Lehmann* this effect is probably caused by an adsorption on to the glass of an *inhibitor of* proconvertin. The change in activity during storage is largely prevented by adding *100 micrograms* of heparin per ml of the oxalated or citrated solution which is used as anticoagulant

Einfluß der Benetzbarkeit auf den Verlauf der Blutgerinnung und den Gerinnungsbeginn

(Ausstellung)

W. Gundel

Physikalisch-medizinische Kreislaufforschungsstelle Berlin-Friedrichshain (Deutschland)
Leiter · Dipl. Phys. W. Gundel

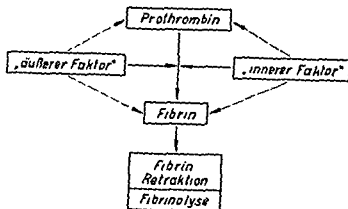


Abb 1. Vereinfachtes Gerinnungsschema.

sultat konnte zu Nachblutungen Anlaß geben und bei bereits erfolgter Verklebung des Herzbeutels eine Herztamponade oder außerhalb des Herzbeutels einen Hämatothorax hervorrufen.

Die dem Blut angehorenden Faktoren, wie z. B. Thrombokinase, Ca^{++}, Faktor V usw., werden als «innerer Faktor» zusammengefaßt und selbst als Komponenten des «inneren Faktors» bezeichnet. Unter dem «äußeren Faktor» sind alle Komponenten zu verstehen, welche einen Einfluß auf die Blutgerinnung ausuben, jedoch dem Blut als solchen nicht angehoren, wie z. B. Temperatur, Benetzbarkeit, Strömungsverhältnisse usw. Abb. 1 zeigt eine Darstellung des sich aus Vorstehendem ergebenden Gerinnungsschemas.

Messungen der Rekalzifikationszeit und des Gerinnungsverlaufes unter Verwendung verschiedener Reagensglaser

Lampert (3) konnte zwischen Benetzbarkeit und Gerinnungszeit einen qualitativen Zusammenhang finden. Die von ihm verwendete Methode zur Blutgerinnungszeitbestimmung in vitro (Methode nach *Milian*) war jedoch auf Grund ihres erheblichen Fehlers nicht dazu angetan, einen quantitativen Zusammenhang erkennen zu lassen, noch weniger gab diese Methode die Möglichkeit, den Gerinnungsverlauf zu erfassen.

Fur eigene Versuche hat der Verfasser eine Versuchsanordnung erstellt, welche mittels Photozellen die Durchlassigkeitsänderung des Lichtes bei der Gerinnung erfaßt. Im Gegen-

keit der Lichtquelle kompensiert.

Die Versuche wurden bei konstantem «inneren Faktor», d. h. gleichem Citratplasma, durchgefuhrt. Bei dem «äußeren Faktor» wurde nur eine Komponente, namlich die Benetzbarkeit, variiert.

Abb. 2 stellt die Ergebnisse einer Versuchsreihe dar. Bei den mit Silikon ausgekleideten Reagensgläsern (Kurven I–III) ist der Gerinnungsbeginn (Gerinnungszeit) sowie der Gerinnungsverlauf einheitlich im Gegensatz zu den nicht ausgekleideten Reagensgläsern (Kurven IV–IX), wo neben der Verkürzung der Gerinnungszeit gegenüber den Silikongläsern eine erhebliche Schwankung des Gerinnungsbeginns und eine völlige Uneinheitlichkeit des Gerinnungsverlaufes vorhanden ist.

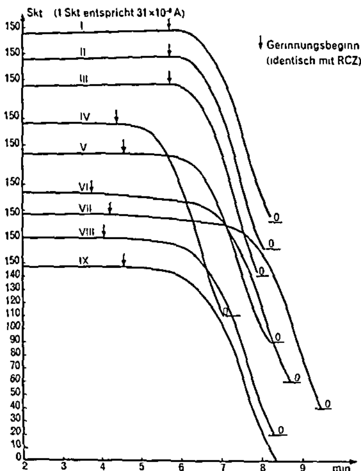


Abb. 2 Gerinnungsverlauf bei der Rekalzifikation von Citratplasma in silikonausgekleideten Reagensgläsern (I–III), in normalen Reagensgläsern (IV–V) und in normalen, jedoch jungfräulichen Reagensgläsern (VI–IX).

Obwohl mit einem verkürzten Gerinnungsbeginn (verkürzte Gerinnungszeit) bei den normalen Gläsern gegenüber den mit Silikon ausgekleideten Gläsern zu rechnen war und sich auch zeigte, konnte doch die Abnormität im Gerinnungsverlauf bei den normalen Gläsern nicht vorausgesagt werden. Um für die Deutung der Ergebnisse, insbesondere die einschleichende Gerinnung (besonders deutlich an Kurve VI–VIII erkenntlich) einen Anhalt zu bekommen, wurden die Gläser rein qualitativ auf ihre Benetzbarkeit hin untersucht.

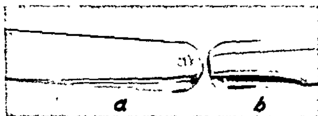


Abb. 3 Normales jungfräuliches Reagensglas (a) und Silikonglas (b) mit Wasser (Die Benetzbarkeit von Wasser und Blut ist annähernd identisch.)

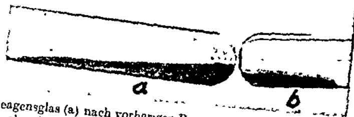


Abb. 4. Normales Reagensglas (a) nach vorheriger Benetzung der gesamten Oberfläche und Silikonglas (b) Wasser zur besseren Darstellung leicht gefärbt.

Abb. 3 und 4 geben einen Überblick uber die Benetzungsverhältnisse an silikonausgekleideten, normalen. und normalen, jedoch jungfräulichen Reagensgläsern.

Beim Vergleich der beiden Abbildungen ist leicht erkenntlich, daß nach vorheriger Benetzung der gesamten Oberflache (Abb. 4, Glas a) eine Inhomogenitat der Benetzbarkeit vorhanden ist Es ist zu vermuten, daß diese fur den abnormen Gerinnungsverlauf und eventuell auch fur den schwankenden Gerinnungsbeginn bei den Kurven *IV–IX* verantwortlich zu machen ist. Erhartet wird diese Vermutung noch ... an solchen Glasern eine In...

... und *Gundel* Zbl. VetMed. **1**, 215 (195... ... denkbar.
Nr. 2 (1954) – 3 *Lampert* Die physikalische Seite des ...
4. *Baldes* und *Nygaard* Proc Mayo Clin. **11**, 151 (1936). – 5.
1941.

Zusammenfassung. Es werden ... rsuche uber den Einfluß der ... nungsbeginn (Gerinnungszeit) ... wurde ... ungsverlauf ausubt. Es werden die Ergeb... ssungen an mit Silikon ausgekleideten und nicht ausgekleideten Gläsern einander gegenübergestellt.

Résumé. ... mpare les ...

... silificated tubes and tubes not silificated are compared.

Die qualitative und quantitative Beurteilung der Retraktion bei der Antikoagulantienbehandlung[1]

A. Fonio, Chur (Schweiz)

In der dritten Phase der Blutgerinnung findet die Retraktion des Fibringerinnsels statt. Unter gleichzeitiger Serumauspressung ziehen sich die Fibrinmaschen zusammen, das Fibringerinnsel wird dadurch kompakter und adhäriert fester an thromboplastischen Flächen: *in vitro an rauher wirkenden Glaswandflächen, in vivo an Endothelpartien,* die ihrer Glattheit verlustig gegangen sind, an einer Wunde an deren Rändern.

Der Retraktion kommt somit der Schlußeffekt der Blutstillung zu: Kompakter- und Adhärenterwerden des primären, den Gefäßdefekt nur lose verschließenden schlaffen Coagulums, Zusammenziehen der Defektränder, ein Phänomen, das wir als die physiologische Blutstillung bezeichnen.

Diese Vorgänge machen sich auch bei einem bestehenden Thrombus geltend: er wird fester und am Endothel adhärenter.

Die Retraktion kann sowohl *qualitativ* als *quantitativ* beurteilt werden. Einmal *qualitativ:*

Bei der Thrombopenie mit herabgesetzten Plättchenzahlen ist die Retraktion stark herabgesetzt, bei scharf abgegrenzten Rändern.

Bei der Hämophilie mit normalen Plättchenzahlen findet sich ein kleinstes gut retrahiertes Coagulum vor, umsponnen von einem irretraktilen Fibrinschleier, was wir als *Hämophilierung* bezeichnen. Diese Hämophilierung kann künstlich durch Zusatz von Antikoagulantien bewirkt werden

Nach intramuskulärer Thrombocidinjektion wird die Retraktion herabgesetzt, was die Kontrolle ihres Einflusses während der Behandlung ermöglicht. Nach Absetzen der Zufuhr von Thrombocid wird die Retraktion wieder normal.

Dieser Einfluß auf den Aufbau und auf die Retraktion des Gerinnsels setzt uns in die Lage, die Antikoagulantienbehandlung auch in dieser Hinsicht zu kontrollieren: Bei herabgesetzter Retraktion ist die Antikoagulantientherapie kontraindiziert, bei Auftreten von Hämophilierung oder herabgesetzter Retraktion während der Behandlung ist die Dosierung zu erniedrigen oder abzubrechen (Gefahr der Nachblutung oder der Sekundarembolie).

Die *quantitative* Beurteilung wird durch die Bestimmung der *Retraktionsvalenz* ermöglicht: Als Retraktionsvalenz bezeichnen wir die lebendige Kraft, die der Retraktion innewohnt. Die Methode ihrer Messung ist einfach.

Kleinste Gewichte, Blei- oder Stahlkugelchen in das Fibrinnetz einbezogen werden bei dessen Re-

Um ein Abgleiten des Gerinnsels vom Flussigkeitsdiscus zu vermeiden, wird nach erfolgter Rekalzifizierung ein gewindeartig flachgedrehtes Stempelchen aus rostfreiem Draht luftbläschenfrei an die

[1] Abbildungen hierzu s. Schweiz. med. Wschr. 84, 785 (1954).

Plasmaoberfläche gesenkt und vermittelst eines *Gummipfropfens in dieser Höhe arretiert.* Das Stempelchen stellt eine stark wirkende thromboplastische Fläche dar, woran das Gerinnsel fest anklebt. Phasenmikroskopische Präparate des belasteten Gerinnsels haben ergeben, daß die Fibrinfasern sich fadenschnurartig parallel einstellen, ein Phänomen, das durch elektronenmikroskopische Aufnahmen bestätigt wird.

Thrombopenie. Bei der Thrombopenie ist der Grad der Retraktionsvalenz stark herabgesetzt; wir fanden Werte von 0–14–28–56 mg, dementsprechend ist die Hubhöhe sehr niedrig bis fehlend.

Wir selbst waren bis jetzt nicht in der Lage, die Bestimmung der Retraktionsvalenz bei der Antikoagulantientherapie anzuwenden, indem wir die Normalwerte zunächst festsetzen mußten, um eine Beurteilung zu ermöglichen

Die Bestimmung der Retraktionsvalenzwerte dürfte sich ganz besonders vor Beginn einer Antikoagulantienbehandlung empfehlen, um zu beurteilen, ob diese Therapie ohne Gefahren angewendet werden kann Als solche sind zu nennen. Nachblutung bei frisch Operierten, Sekundärembolie bei Schwangerschaft in den letzten Monaten, namentlich kurz vor und nach der Geburt, Verschlimmerung eines thrombopenischen Zustandes.

Sehr eindrucksvoll war uns ein Fall von Thrombopenie, bei dem sich einige Tage nach Marcumarbehandlung eine akute Verschlimmerung im Sinne eines schweren Morbus maculosus Werlhofi einstellte.

Zusammenfassung. Durch die Retraktion der Fibrinmaschen in der dritten Phase der Gerinnung unter gleichzeitiger Serumauspressung wird das Fibringerinnsel kompakter und zugleich adhärenter an thromboplastischen Flächen bzw. an Gefäßdefekten, ein Vorgang, der zur definitiven Blutstillung führt (physiologische Blutstillung).

Die Retraktion kann sowohl qualitativ als auch quantitativ durch geeignete Methoden, die im Referat beschrieben sind, bestimmt werden

Bei der qualitativen Bestimmung kann zugleich der Aufbau des Fibringerinnsels beurteilt werden. Bei der Hämophilie ist der Aufbau gestört · Ein irretraktiler Fibrinschleier überdeckt ein kleinstes, gut retrahiertes Kerngerinnsel, ein Vorgang, den wir als Hämophilierung bezeichnen. Diese Hämophilierung des Fibringerinnsels stellt sich auch bei parenteraler und oraler Zufuhr von Antikoagulantien ein (Heparin, Dicumarolderivate u. a.), so daß die Beurteilung des Aufbaues des Fibringerinnsels zur Kontrolle der Antikoagulantientherapie mitverwendet werden kann.

Durch die Messung der Retraktionsvalenz, der lebendigen Kraft, die der Retraktion innewohnt, kann der Grad derselben exakt festgestellt werden Bei thrombopenischen Zuständen sind die Retraktionsvalenzwerte sehr niedrig und bilden eine Kontraindikation zur Antikoagulantienbehandlung, da deren Zufuhr zur Verschlimmerung des thrombopenischen Zustandes bis zum Ausbruch des Morbus maculosus Werlhofi führen kann, wie wir an einem Falle erlebten. Bei frisch Operierten besteht die Gefahr der Nachblutung.

Résumé. Avec la rétraction du réseau fibrineux dans la troisième phase de la coagulation et l'élimination simultanée du sérum, le caillot fibrineux devient plus compact et en même temps plus adhérent aux surfaces thromboplastiques, c'est-à-dire aux tissus vasculaires défectueux, processus qui conduit à l'hémostase définitive (hémostase physiologique).

La rétraction qualitative aussi bien que quantitative peut être déterminée au moyen des méthodes adéquates qui sont décrites dans le rapport.

En même temps que l'évaluation qualitative du caillot fibrineux on peut aussi juger de sa structure. La structure est altérée dans l'hémophilie: mince et bien rétracté, le petit caillot central est recouvert d'un voile non-rétracté de fibrine, processus que nous appelons hémo-

philisation. Cette hémophilisation du caillot fibrineux survient aussi à la suite d'administration parentérale ou orale d'anticoagulants (héparine, dérivés du dicoumarol et autres), de sorte que la détermination de la structure du caillot fibrineux peut servir aussi de contrôle lors de la thérapie aux anticoagulants.

Mesurant la valence de la rétraction, cette force vitale que renferme la rétraction, le degré de celle-ci peut être établi d'une manière exacte. En cas de thrombopénie, la valence de la rétraction est très basse et constitue ainsi une contre-indication au traitement avec les anticoagulants, qui pourraient causer alors une aggravation de l'état thrombopénique jusqu'à la manifestation du morbus maculosus Werlhofi, comme nous avons pu l'observer dans un cas. Chez les opérés récents, il y a danger d'hémorragies.

Summary. The retraction of the fibrin net in the third phase of clotting under simultaneous elimination of the serum makes the fibrin clot more compact and at the same time more adherent to thromboplastic surfaces respectively to vascular defects so as to produce definitive hæmostasis (physiological hæmostasis).

Suitable methods are given in the report to determine the retraction qualitatively and quantitatively.

Simultaneous with the qualitative determination the structure of the fibrin clot can be estimated. In hæmophilia the structure is troubled: an irretractible fibrin veil is covering a minute, well-retracted nucleus clot, a process we design as hæmophilisation. This hæmophilisation occurs also after parenteral and oral administration of anticoagulants (such as heparine, derivatives of dicumarol a. o) so that the examination of the structure of the fibrin clot may be useful in control of the anticoagulants therapy.

By measuring the force of retraction, that vital power retraction contains, her exact degree can be established. In thrombopenic conditions retraction force is very low and therefore a contra-indication in the treatment with anticoagulants, as their administration can produce an aggravation of the thrombopenic state up to the outbreak of the Morbus maculosus Werlhofi, such as we have been able to observe in a case. Recently operated patients are exposed to new hæmorrhages.

Die Leistungsfähigkeit verschiedener Gerinnungszeitbestimmungen zur Erkennung von Koagulopathien

R. Gross und Gertrud Schmidt

Medizinische Universitätsklinik Marburg (Deutschland) – Direktor Prof H. E. Bock

Als Beitrag zur Diskussion uber Heparintoleranzteste in vitro mogen Untersuchungen uber die Leistungsfahigkeit 11 verschiedener Modifikationen einer Vollblutgerinnungszeit bzw. Rekalzifizierungszeit dienen, die wir bei *32 Gesunden, 32 verschiedenen Kranken*

Krankheitsgruppen am haufigsten erfaßt werden konnte.

von 9 und 12 mm lichter Weite wurden entsprechende Bestimmungen in Gläsern gleicher Größe mit Silikonüberzug (Wacker WS 60) sowie in 9 und 12 mm starken Normalgläsern mit Zusatz von jeweils

triumcitrat jeweils 4,5 cm³ Venenblut aufgezogen, das Citratblut 5 Min. bei 3000 r/min. in einer gewöhn

an Leberkranken zwischen den obengenannten Kriterien und den Gerinnungsgrößen nur eine schwache bis mittlere Korrelation ergeben hatten.

Statistisches. Für die statistische Auswertung unserer Ergebnisse war das auch in Gerinnungsuntersuchungen fast ausschließlich benutzte arithmetische Mittel $\frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$ (I) mit den entsprechenden Streuungen ungeeignet, weil es der Unbestimmtheit einer innerhalb einer Meßgrenze überhaupt nicht eingetretenen Gerinnung nicht Rechnung trägt. Für diese Situation empfahlen wir (*Gross* und *Maiss* [4]) schon früher das sogenannte harmonische Mittel $\frac{n}{1/x_1 + 1/x_2 \dots + 1/x_n}$ (II). Wir errechneten bei unseren

Abwe

werte

wert

mittels der von *Solth* (9) neuerdings angegebenen Formeln

$$\frac{Q_3 - Q_1}{\sqrt{2n}} \text{ (III)}, \quad \frac{Q_3 - Q_1}{2} \text{ (IV) und } 100 \cdot \frac{Q_3 - Q_1}{2} : \text{Md (V)}$$

über die Quartile Q_3 und Q_1 eine leichte Berechnung der Streuung des Medians selbst (III), der Streuung der Einzelwerte (IV) und der relativen Streuung (V) ermöglicht.

Unsere Fragestellu

am ehesten eine Geri

men ließe, so daß fein

prophylaxe – veranlaßt werden konnten. Es war sinngemäß nicht der strengere Maßstab der Sicherung von Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen, sondern ein Bereich anzunehmen, der von höchstens 20% der Normalwerte – nach der hier allein interessierenden Verlängerung hin von 10% – überschritten wurde. [Die Überschreitungswahrscheinlichkeit für den Median von 18% ergibt

$$2\left(\frac{Q_3 - Q_1}{2}\right)$$

Ergebnisse

1. Für unsere Fragestellung ergaben sich zwischen den Gläsern von 9 und 12 mm lichter Weite höchstens geringe Unterschiede zugunsten der größeren. Die relativen Streuungen hielten sich für Normalgläser, silikonisierte Gläser und Heparinzusätze bei beiden Größen jeweils zwischen 15 und 25% (Gesunde). Wir stellen deshalb hier aus Platzgründen nur die mit 12mm-Gläsern gewonnenen Ergebnise in Tab. 1 und Abb. 1 dar.

Tabelle 1

Mediane, Streuungen und «Überschreitungszahlen» bei Gesunden und Kranken mit normalen Gerinnungsverhältnissen, Thrombopenien, Leberparenchymschäden und Hypoprothrombinämien ▲

	Gesunde	Gerinnungs-normale Patienten	Thrombo-penien	Leber-schäden	Hypo-prothrombin-ämien
Vollblut Normalgläser	$n = 32$ 9,8 ± 0,4	$n = 32$ 9,8 ± 0,3	$n = 16$ 9,8 ± 0,7 3*	$n = 16$ 9,3 ± 0,6 1*	$n = 14$ 10,5 ± 0,7 4*
Vollblut Silikonisierte Gläser	$n = 32$ 20,3 ± 0,9	$n = 33$ 16,5 ± 1,2	$n = 16$ 15,8 ± 4,7 5*	$n = 16$ 18,3 ± 1,8 3*	$n = 14$ 26,5 ± 5,2 7*
Vollblut 0,125 IE Heparin/cm³	$n = 32$ 27,0 ± 1,4	$n = 30$ 24,5 ± 1,4	$n = 16$ 52,0 ± 7,9 12*	$n = 16$ 30,0 ± 2,6 3*	$n = 13$ 34,0 ± 3,7 6*
Vollblut 0,25 IE Heparin/cm³	$n = 31$ 49,0 ± 2,9	$n = 30$ 38,0 ± 2,4	$n = 15$ 120,0 ± 34,5 10*	$n = 16$ 52,5 ± 3,0 3*	$n = 12$ 64,5 ± 8,5 4*
Rekalzifiziertes Plasma Normalgläser	$n = 32$ 100 ± 2,3	$n = 33$ 100 ± 3,1	$n = 16$ 125 ± 7,4 10*	$n = 16$ 89 ± 5,3 3*	$n = 15$ 108 ± 9,1 4*
Rekalzifiziertes Plasma Silikonisierte Gläser	$n = 32$ 140 ± 3,8	$n = 33$ 135 ± 3,7	$n = 16$ 183 ± 11,0 9*	$n = 16$ 122 ± 3,9 2*	$n = 15$ 145 ± 9,1 5*
Rekalzifiziertes Plasma 1,25 IE Heparin/cm³ Plasma	$n = 32$ 258 ± 11,6	$n = 29$ 355 ± 29,7	$n = 16$ 790 ± 126,0 14*	$n = 16$ 270 ± 26,3 4*	$n = 15$ 355 ± 26,5 8*

▲ Vollblutzeiten in Minuten, Rekalzifizierungszeiten in Sekunden, alle angegebenen Zahlen beziehen sich auf 12mm-Gläser.

* Anzahl der Fälle, deren Zeiten außerhalb des 82%-Bereichs ihrer Gruppe $[2\left(\frac{Q_3-Q_1}{2}\right)]$ fielen.

2. Alle Krankheitsgruppen zusammengenommen, zeigte sich die einfache Gerinnungszeit im Vollblut mit weniger als $^1/_5$ pathologischer Einzelwerte, auch nach den oben genannten Maßstäben, als weitgehend wertlos zur orientierenden Erkennung latenter Störungen. Ohne besondere Zusätze ist offenbar die Gerinnungszeit des rekalzifizierten Plasmas leistungsfähiger, mit der bei mehr als $1/3$ der Kranken Zeiten außerhalb unserer Sicherungs-

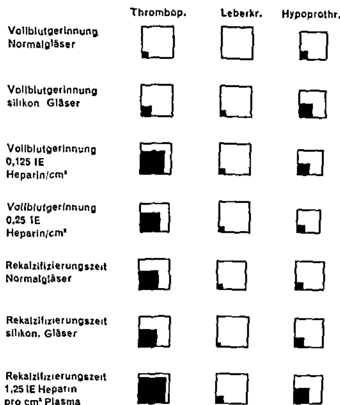


Abb 1. Anteil der pathologischen Zeiten (>82%-Bereich der Gesunden).

Ergebnissen gegenuber den einfachen Rekalzifizierungszeiten nicht zu. Vollblutgerinnung *in silikonisierten* Gläsern und einfache Rekalzifizierungszeit waren bei unseren Kranken etwa gleich haufig pathologisch, was im Hinblick auf den technischen Aufwand wichtig erscheint.

3. Heparinzusatze von 0,125 und 0,25 IE/cm³ Vollblut sowie von 1,25 IE/cm³ Plasma ergaben eine Treffsicherheit pathologischer Ergebnisse von etwa der Hälfte aller Falle. Wir entnehmen dem Vergleich dieser drei Gruppen, daß hohere Heparinkonzentrationen die orientierende Erfassung latenter Gerinnungsstorungen nicht wesentlich erleichtern, besonders weil unter den Gesunden, deren Streuung stets als Basis dienen muß, schon einzelne lange Gerinnungszeiten auftreten.

4. In den einzelnen Krankheitsgruppen erwiesen sich – wie nach den Untersuchungen von *van Creveld* und *Paulssen* (1), *Jurgens* (6) u. a. uber eine heparinaktivierende Substanz in den Thrombocyten zu erwarten war – Thrombopenien der Erfassung durch eine modifizierte Gerinnungszeitbestimmung besonders zuganglich. Sowohl im Vollblut wie auch im rekalzifizierten Plasma wurden durch die Heparinzusätze mindestens ⅔ der Thrombopeniefälle als Gerinnungsstorung manifest. Wegen der unübersehbaren Thrombocytenverluste beim Zentrifugieren mochten wir gerade hier der modifizierten Vollblutgerinnung vor dem Arbeiten mit Plasma den Vorzug geben.

Bei der einfachen Gerinnungszeit in silikonisierten Glasern fiel die Halfte der Zeiten bei Hypoprothrombinamien außerhalb der 82%-Grenze der Gesunden. Unsere Plasmateste (ausgenommen die Quick-Zeit mit hier 100% Abweichungen!) sowie die Heparinzusatze zum Vollblut gaben trotz wesentlich hoherer Durchschnittsgerinnungszeiten bei Hypoprothrombinämien keine größere Ausbeute an pathologischen Fällen.

Von den nach den Leberfunktionsprüfungen ausgewählten Leberparenchymschäden

1. v. Creu

path. Physic

und Matis,

Verh. dtsch. … inn. Med. 58, 402 (1952).

– 7. Rieben, … – 8. Schultze, H. E., und

Schwick, O.: L… t. Arch. 36, 336 (1952).

Die umfangreiche Literatur über Heparintoleranzteste konnte in diesem Rahmen nicht diskutiert werden.

Zusammenfassung. 32 Gesunde und 32 gerinnungsmäßig unauffällige Kranke wurden mit je 14–16 Kranken mit Thrombopenie bzw. Leberparenchymschäden bzw. Hypoprothrombinämien nach Cumarinbehandlung verglichen hinsichtlich der Leistungsfähigkeit 11 verschiedener *einfacher Vollblutgerinnungen oder Rekalzifizierungszeiten. Während sich die* einfache Vollblutgerinnung als unbrauchbar erwies konnten durch die Vollblutgerinnung in silikonisierten Gläsern etwa die Hälfte der Hypoprothrombinämien, mit kleinen Heparinzusätzen (0,125 und 0,25 IE/cm³) 2/3 der Thrombopenien als pathologisch erfaßt werden.

Für die Praxis werden zur orientierenden …

1. Einfache Vollblutgerinnung in silikonisierten Gläsern.

2. *Einfache Vollblutgerinnung mit Zusatz von Heparin*, etwa mit 0,125 IE/cm³ Blut.

Verdächtig sind nach unserer Technik im ersten Fall Zeiten über 25 Min., im zweiten Zeiten über 40 Min., sie stellen eine Indikation zu feineren Untersuchungen dar.

Résumé. Comparaison des résultats obtenues par 11 méthodes simples de coagulation ou de récalcification chez 32 personnes en bonne santé, chez 32 malades sans diathèse hémorragique, ainsi que chez 14–16 personnes souffrant de thrombopénie, de graves lésions du parenchyme hépatique et d'hypoprothrombinémie après traitement à l'oxycoumarine (Lee-White, dans des éprouvettes normales de 9 ou plutôt de 12 mm de diamètre, dans des éprouvettes enduites de silicone, dans des éprouvettes normales avec adjonction de 4 ou 7,7 γ d'héparine/4 cm³; temps de récalcification de Howell dans des éprouvettes normales enduites de silicone et avec adjonction d'héparine. temps de Quick). Discussion des possibilités et des limites des méthodes employées.

Summary. 32 healthy persons and 32 patients without hemorrhagic diathesis were compared with 16 patients with thrombopenia, 16 with serious lesions of the liver parenchyma and 14 patients with hypoprothrombinemia after treatment with oxycoumarin on regard to 11 different simple methods of coagulation or recalcification (Lee-White, normal tubes of 9 respectively 12 mm of diameter, in siliconated tubes of the same size and in normal tubes in addition with 4 respectively 7,7 γ heparin/4 cm³, also the recalcification time by Howell in normal tubes, in siliconated tubes and in addition of heparin and the Quick-time) Discussion of the possibilities and limits of the methods mentioned.

Lebendes Blut

Phasenkontrastaufnahmen (Film)

H. Franke, Berlin (Deutschland)

Dieser Film zeigt zum ersten Male die praktische Anwendung des Phasenkontrastmikroskopes in der Hämatologie Bisher mußten wir uns mit fixierten und damit denaturierten Zellen auseinandersetzen, die einmal in unphysiologischer Weise zum Erstarren gebracht wurden und anderseits durch Farbstoffe und chemische Niederschläge Effekte boten, die zum großen Teil Kunstprodukte darstellen. An einem augenfälligen Beispiel wird gezeigt, was das neue [illegible]
uber dem Ele [illegible]
ders eindrucks [illegible]
Form die heutigen Vorstellungen der physikalischen Vorgange beim Phasenkontrastverfahren vermittelt. Der Hauptteil des Filmes zeigt sodann die Erfahrungen, die man bis heute vom lebenden Blut gewonnen hat. Das Wesentliche dieses Verfahrens besteht in der Möglichkeit, die lebende Blutzelle in einem physiologischen Flussigkeitsmilieu zu beob- [illegible]

bildern wird ein Überblick uber *Morphologie und Verhaltensweise* sowohl des roten als auch des weißen Blutbildes gegeben. — Die Einbeziehung des Phasenkontrastverfahrens von *Zernike* – der Entdecker empfing dafur 1953 den Nobel-Preis – in die hamatologische Betrachtungsweise hat es ermoglicht, diesen Film aufzunehmen, dadurch neue Erkenntnisse zu vermitteln und der Forschung neue Wege zu weisen.

Résumé. Mieux que le microscope électronique ou le microscope à fond sombre, le microscope à phase de contraste permet l'étude des globules sanguins vivants et de leurs réactions, car aucune fixation ou coloration n'est nécessaire

Summary. It is demonstrated, that by use of the phase contrast microscope the behaviour of living blood cells can be easier observed in a physiologic medium, because there is no need of any fixation or coloring as required in electronic or dark field microscopes.

Meßapparate zur Bestimmung von Gerinnungsfaktoren

(Ausstellung)

J Jurgens

Humboldt-Universitat, Charité (Universitätskliniken), I. medizinische Klinik, Berlin (Deutschland)
Direktor· Prof. Th. Brugsch

1. Taschenthermostat

In einem Leichtmetallblock sind mehrere auswechselbare, verchromte *Näpfchen* von Kegelform eingelassen, die einen Maximalinhalt von 1,0 ml aufnehmen konnen. Durch eine gleichmäßige Beheizung des Metallblocks mit einem eingeschlossenen Heizkorper uber einem Relais mit Kontaktthermometer kann eine genaue und *konstante Temperierung der Näpfchen* auf 37° C erfolgen. Sämtliche Gerinnungsanalysen finden in den Näpfchen statt, deren

besondere Form mit der spiegelnden Innenfläche das Arbeiten mit der Platinose wie auf einem vertieften Uhrglasschalchen gestattet. Infolge der guten Warmeleitfahigkeit des Leichtmetalls wird dadurch die Verwendung von Wasser erubrigt, so daß die Apparatur in Taschenformat hergestellt werden kann.

Résumé. Démonstration d'un thermostat de poche pour la détermination de facteurs de la coagulation.

Summary. Demonstration of a pocket thermostate for the determination of blood coagulation factors.

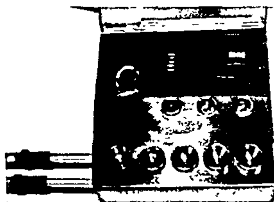


Abb 1.

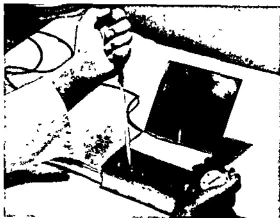
Abb. 1. Ansicht des Mikrothermostaten bestehend aus einem Leichtmetallblock, in dem funf kleine verchromte und polierte Schälchen eingelassen sind. Am oberen Rande befinden sich drei Glasnäpfchen, die ebenfalls fest im

Transformator und ein Wechselrelais fur die Konstanthaltung der Temperatur auf 37° Links seitlich werden von außen zwei Pipetten eingeschoben, die ebenfalls auf 37° erwärmt werden konnen.



Abb. 2 (links). Aufziehen von 0,1 cm³ Plasma mit einer Pipette, an deren Ende eine Insulinspritze durch eine Schlauchverbindung angebracht ist.

Abb. 3 (unten). Einspritzen der einzelnen Reaktionsteilnehmer. Fur das Einpipettieren von Thrombokinase, Verdunnungsmittel und Calcium werden die dabei bereits vorgewärmten Pipetten benutzt



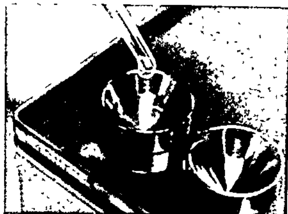


Abb. 4.

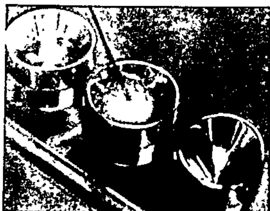


Abb. 5.

Abb. 4. Das Einpipettieren der einzelnen Lösungen kann auf diese Art sehr genau und besonders rasch erfolgen. Das Pipettieren wird dabei so gehandhabt, daß nach dem Ausfließen der Lösung ein kleiner Teil Luft nachgeblasen wird. Dadurch werden Rückstände an der Pipette vermieden.

Abb. 5. Vorgang der Bestimmung der Koagulationszeit. Verwendung einer Platinöse oder eines abgebogenen Häkchens, mit dem so lange in das Reaktionsgemisch eingetaucht wird, bis ein Fibrinfaden entsteht.

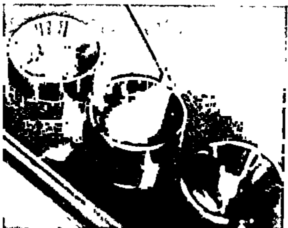


Abb. 6



Abb 7.



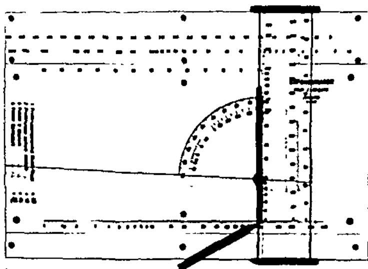
Abb. 8.

Abb. 6. Vorgang der Erkennung der Koagulationszeit. Nachweisbares Gerinnsel durch Entstehung eines Coagulums am Häkchen. Gute Sichtbarmachung des Coagulums beim weiteren Herausziehen des Häkchens.

Abb. 7. Verschmälerung und Ausziehung des Coagulums bei weiterer Dehnung.

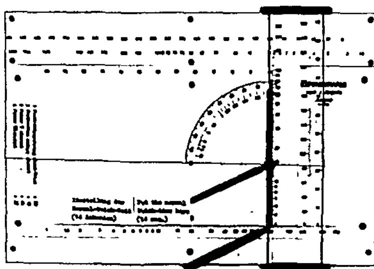
Abb. 8. Entstehung eines kleinen festen Coagulums bei Verwendung von unverdünntem Plasma.

Abb. 9–12. Berechnung des Prothrombins nach Quick (Einphasenprinzip) in % mit dem Exponentiator



Einstellung des Läufers auf die Nullinie (100 %)

Abb 9.



Einstellung des Läufers auf die Nullinie (100 %)

Abb 10. Einzeleinstellung der Thrombokinaseaktivität durch Verschiebung des linealartigen Winkelmessers (s Einzelunterschriften)

II. Chemie und Pharmakologie der Antikoagulantien
Chimie et Pharmacologie des anticoagulants
Chemistry and Pharmacology of Anticoagulants

1. CUMARIN- UND INDANDIONDERIVATE
DÉRIVÉS DE LA COUMARINE ET DE L'INDANDIONE
COUMARINE- AND INDANEDIONE-DERIVATIVES

Bibliography of Karl Paul Link

J. E. Jorpes

Chemistry Department II, Karolinska Institutet, Stockholm (Sweden)

Link in his Harvey Lecture in 1944 (15) has given an account of the background of his discovery of dicumarol. A hemorrhagic disease of cattle feeding on spoiled sweet clover was observed in Western Canada and the Western United States by *Schofield* and *Roderick*, who showed that the disease was due to the diet and involved a lowering of the prothrombin in the blood. *Link* with his students undertook in 1934 to identify the agent responsible. Previous attempts to do this were abortive (15).

Link developed a simple bio-assay on rabbits for the active agent (4), the diluted plasma prothrombin time, which allowed the demonstration of relatively small quantities of the active material. As a result of the development of the assay method certain observations were made on the nature of the material in the spoiled sweet clover (4, 15). It was demonstrated (3, 4, 15) that feeding spoiled sweet clover hay or concentrates did not result in permanent injury, on giving the material there was an increase of the prothrombin time with an initial lag of 36–48 hours, that on cessation of feeding the material, the prothrombin time returned slowly to normal, also, the rabbit did not acquire immunity or susceptibility to the anticoagulant; rabbits varied in susceptibility to the hemorrhagic agent, the active substance could be extracted from the spoiled sweet clover by aqueous alkali and acid alcohol. Following this work, the concentrates of spoiled sweet clover hay were purified and finally the material was obtained in pure crystalline form (5). After analysis, a proposed formula was proved by synthesis and the material was established as 3,3'-methylene bis(4-hydroxycoumarin). *Link* and his students demonstrated the identity of synthetic 3,3'-methylene bis(4-hydroxycoumarin) and the hemorrhagic agent both by chemical and biological tests (6, 7). Melting point, insolubility in water, low solubility in common organic solvents, solubility in alkaline medium and all other physico-chemical properties of the substances were the same On feeding the synthetic product to rabbits, guinea pigs and dogs it showed the same biological effect quantitatively as the hemorrhagic agent occurring naturally.

Having obtained the pure anticoagulant, *Link* and his students proceeded to a series of investigations which provided the basis for clinical administration of the substance. They demonstrated the relationship between dosage and prothrombin time; the duration of action

on prothrombin time with dosage; the fact that with proper laboratory control …

… of 2-methyl-1,4-naphthoquinone reduced the extent and duration of the action of the anticoagulant and that vitamin C was also effective in supplementing this action of vitamin K (9, 10, 11, 14, 33); that there is a relationship between the level of vitamin K in the diet and the effectiveness of the anticoagulant (10); that there is a marked variation in rabbits in sensitivity to the action of the agent and that this is inherited as a recessive characteristic (15); that the presence of hepatic tumours increases the effect of dicumarol (23). *Link* and his students further prepared a very large series of related compounds (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 30, 31) and determined that dicumarol was the only compound that on single oral …

… (caffeine, theobromine, theophylline) reduced the hypoprothrombinemia due to dicumarol (26, 29, 15) and exerted a hyperprothrombinemic action.

Link's successful and brilliant work in isolating and synthesizing dicumarol and demonstrating its use as an anticoagulant resulted in clinical investigators immediately adopting it as a substitute for heparin in the treatment of thrombosis, with results referred to in the initial statement More recent studies of *Link* and his students have resulted in the adoption of another anticoagulant related to dicumarol—compound 63 (21, 25, 38) This has been shown to have slightly higher prothrombinopenic activity than dicumarol, is longer acting and appears to be free of the hemorrhagic effects of the latter. Another analogue of dicumarol (W A.R. No 42) (40) has been recently prepared by *Link* and shown to possess such a …

… food supplies of the world.

General surveys of various aspects of his investigations on dicumarol and related subjects are given by *Link* in references 15, 28, 32, 33 and 34.

Publications of K. P. Link on Dicumarol and Related Subjects

1. *Roberts, W. L.*, and *Link, K. P*. Determination of coumarin and melilotic acid. A rapid micromethod for the determination in melilotus seed and green tissue. Industr. Engng Chem. 9, 438 (1937).
2. *Roberts, W. L.*, and *Link, K. P.* A precise method for the determination of coumarin, melilotic acid, and commaric acid in plant tissue. J. biol. Chem. 119, 269 (1937).
3. *Campbell, H. A., Roberts, W. L , Smith, W. K.*, and *Link, K. P.* Studies on the hemorrhagic sweet clover disease I. The preparation of hemorrhagic concentrates. J biol Chem 135, 47 (1940).
4. *Campbell, H. A., Smith, W. K., Roberts, W. L.*, and *Link, K. P.* Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. II. The bioassay of hemorrhagic concentrates by following the prothrombin level in the plasma or rabbit blood. J. biol. Chem. 138, 1 (1941).
5. *Campbell, H. A.*, and *Link, K. P.* Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IV. The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. J. biol. Chem 138, 21 (1941).
6. *Stahmann, M. A., Huebner, C F.*, and *Link, K. P.* Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. J. biol. Chem. 138, 513 (1941).
7. *Huebner, C.F* , and *Link, K. P.* Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. VI. The synthesis of the 8-diketone derived from the hemorrhagic agent through alkaline degradation. J. biol. Chem. 138, 529 (1941).
8. *Overman, R. S., Stahman, M. A., Sullivan, W. R., Huebner, C. F., Campbell, H. A.*, and *Link, K. P.*: Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. VII. The effect of 3,3'-methylene bis(4-hydroxycoumarin) on the prothrombin time of the plasma of various animals. J. biol. Chem. 142, 941 (1942).

9 *Overman, R. S., Stahmann, M. A., and Link, K. P.:* Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. VIII. The effect of 2-methyl-1-4-naphthoquinone and l-ascorbic acid upon the action of 3,3'-methylene bis(4-hydroxycoumarin). J. biol. Chem. 145, 155 (1942).

0. [illegible] *C. A.*, and *Link, K. P.*. Studies on the hemorrhagic sweet [illegible]

1. [illegible]

2. *Black, S., Overman, R. S., Elvehjem, C. A., and Link, K. P.:* The effect of [illegible] J. biol. Chem. 145, 137 (1942).

3. [illegible]

4. [illegible] and Link, K. P. The hemorrhagic sweet [illegible]

5. [illegible]

6. [illegible] marins. J. Amer. chem. Soc. 65, 2285 (1943).

7. *Sullivan, W. R., Huebner, C. F., Stahmann, M. A., and Link, K. P.* Hydroxycoumarins. II. The condensation of aldehydes with 4-hydroxycoumarins. J. Amer. chem. Soc. 65, 2288 (1943).

18. *Huebner, C. F., Sullivan, W. R., Stahmann, M. A., and Link, K. P.* Hydroxycoumarins. III. Dehydration of the aldehyde condensation products. *J. Amer. chem. Soc. 65, 2292 (1943).*

19. *Huebner, C. F.*, and *Link, K. P.* Brominated 4-hydroxycoumarins. J. Amer. chem. Soc. 66, 656 (1944).

20. *Stahman* [illegible]
IV. Este [illegible]

21. *Hu* [illegible]
satic [illegible]

22. *Hue* [illegible]
VI. [illegible]

23 *Field, J. B., Baumann, C. A.*, and *Link, K. P.* Prothrombin activity in rats with hepatic and other tumours. Cancer Res 4, 768 (1944).

24 *Sullivan, W. R., Gangstad, E. O.*, and *Link, K. P.* Note on plasma fibrinogen in guinea pig scurvy. J biol. Chem. 152, 367 (1944).

25. *Overman, R. S, Stahman, M. A, Huebner, C F., Sullivan, W R, Spero, L., Doherty, D. G., Ikawa, M., Graf, L., Roseman, T.*, and *Link, K P* · Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. XIII Anticoagulant activity and structure in the 4-hydroxycoumarin group. J. biol. Chem. 153, 5 (1944).

26. *Field, J. B, Larsen, E. G, Spero, L.*, and *Link, K. P.* · Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. XIV. Hyperprothrombinemia induced by methylxanthines and its effect on the action of 3,3'-methylene bis(4-hydroxycoumarin). J. biol. Chem. 156, 725 (1944).

27. *Field, J. B*, and *Link, K. P.* Note on hyperprothrombinemia induced by vitamin K J. biol. Chem. 156, 739 (1944).

28. *Link, K. P.* The anticoagulant, 3,3'-methylene bis(4-hydroxycoumarin). Fed Proc. 4, 176 (1945).

29. *Field, J. B., Sveinbjornsson, A., and Link, K. P. Increased plasma fibrinogen induced by methyl*xanthines. J biol Chem. 159, 525 (1945).

30 *Huebner, C. F*, and *Link, K. P.* · *4-Hydroxycoumarin. VII. Reactions of 4-hydroxycoumarin with* cationoid reagents. J. Amer. chem. Soc. 67, 99 (1945).

31. *Huebner, C. F.*, and *Link, K. P.*. 4-Hydroxycoumarin. VIII *Phenylhydrazine degradation* of 3,3'-methylene bis(4-hydroxycoumarin). J. Amer. chem. Soc. 67, 102 (1945).

32 [illegible] *The anticoagulant dicumarol. Proc. Inst. Med. Chicago 5, 370 (1945).*

[illegible] ns

I. p. 128 (1948). *Trans. 1st J. Macy Jr. Conference.*

36. *Field, J. B., Spero, L.*, and *Link, K. P.* Hypoprothrombinemia induced in the dog by acetyl salicylic acid. Amer. J. Physiol. 159, 40 (1949).
37. *Spero, L., Ballon, C. E.*, and *Link, K. P.* Alkali-sensitive glycosides of 3-phenyl-4-hydroxycoumarin. J. Amer. chem. Soc. 71, 3740 (1949).
38. *Scheel, L. D., Wu, D.*, and *Link, K. P.* 4-Hydroxycoumarin anticoagulants. Div. Medicinal Chemistry. Amer. chem. Soc., Atlantic City, Sept. 19, 1949.
39. *Ikawa, M.*, and *Link, K. P.* Studies on 4-hydroxycoumarin. IX. The condensation of Chloral with 4-hydroxycoumarin and the mechanism of aldehyde condensation with 4-hydroxycoumarin. J. Amer. chem. Soc. 72, 4373 (1950)
40. *Seidman, M., Robertson, D. N.*, and *Link, K. P.* 4-Hydroxycoumarins. X. Acylation of 3-(α-phenyl-β-acetylethyl)-(4-hydroxycoumarin). J. Amer. chem. Soc. 72, 103 (1950).
41. *Field, J. B., Spero, L.*, and *Link, K. P.* Prothrombin and fibrinogen deficiency in new born pups and lambs. Amer. J. Physiol. 165, 188 (1951).

The Approach to Dicumarol in Sweden 1940–41

J. Lehmann

Central Laboratory, Sahlgren's Hospital, Gothenburg (Sweden) – Director: Prof J. Lehmann

rel

of the inhibition of *Thunbergs* succino-dehydrogenase-enzyme by malonic acid acting in a competitive way on the structurally related succinic acid (s. fig. 1).

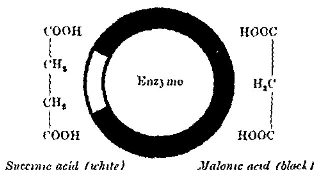


Fig. 1. The competitive inhibition of the succino-dehydrogenase-enzyme by malonic acid, structurally related to succinic acid.

The discovery by *Fieser* et al. (2) and *Doisy* et al. (3) in December 1939 of the constitution of vitamin K with methylnaphthoquinone as the active group opened the possibility of testing derivatives of naphthoquinones in the hope of obtaining an anti-vitamin K effect and thereby anticoagulants—however without success. In a paper of *Quick's* (4) on prothrombin determination the author became acquainted with *Schoefields* (5) and *Rodericks* (6) work on the sweet-clover disease in cattles eating molded hay of sweet clover producing hypoprothrombinæmia. Similar experiments on rabbits with spontaneously molded sweet clover were initiated by the author in August 1940 but were not successful until the sweet clover hay was molded with Aspergillus fumigatus and Aspergillus niger[1]. The high content

[1] Supplied by Dr. *Rennerfeldt* at the Botanical Institute in Gothenburg.

of coumarin in sweet clover[2] and the close structural chemical relation between coumarin and naphthoquinone (s. fig. 2) led to the hypothesis that one or more derivatives of coumarin in the molded hay were acting in a competitive way on vitamin K, thereby producing hypoprothrombinæmia.

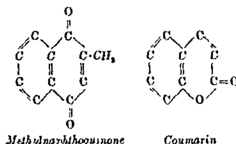


Fig. 2. Relationship between the chemical structure of methylnaphthoquinone and coumarin.

The aim of the continued experiments was to extract and isolate the active principle in the molded hay and was going on from November 1940 to April 1941. In November 1940 the first paper of *Link* et al. (7) arrived to Sweden in which experiments on the concentration of the active principle were described.

In March and April 1941 *Link* et al. (8, 9), reported the isolation and synthesis of the active principle 3,3'-methylene bis(4-hydroxycoumarin). This substance was synthezised by *K. G. Rosdahl* at the Ferrosan Comp in Sweden and used in animal experiments in June 1941. September 2 of the same year the first experiments in man were conducted and trials in patients with thrombo-embolic diseases started. A report of the experimental work and 19 cases of thrombo-embolic diseases treated with dicumarol was presented before the annual meeting of the Swedish Medical Association November 29, 1941 and published January 9, 1942 (10).

The history of the animal experimental work and first clinical use of dicumarol in U.S.A. is well known. In June 1941 *Butt*, *Allen* and *Bollman* (11) presented the first paper on experiments in dogs and normal human subjects[3] and in October the same year *Bingham*, *Meyer* and *Pohle* (12) reported experiments in dogs. The first paper on the use of dicumarol was presented before the Central Society for Clinical Research in Chicago November 7, 1941 by *Barker*, *Butt*, *Allen* and *Bollman* and published March 21, 1942 (13)- a few months after the first Swedish paper on the same subject.

The review presented illustrates the simultaneous and independent work in U.S.A. and Sweden on the isolation of the active principle in molded sweet clover and the introduction of dicumarol in the clinic as a new therapeutic agent in the treatment of thrombo-embolic diseases. The starting point, however, being quite different in the two countries as the aim of the swedish work was to find a substance acting in a competitive way on vitamin K, which happened to be realized by dicumarol. The tribute to this developement is due mainly to the original work of the veterinarians *Schoefield* and *Roderick* on the sweet clover disease in cattles and the work of *Link* and his associates on the isolation and identification of 3,3'-methylene bis(4-hydroxycoumarin) as the active principle producing hypoprothrombinæmia.

[2] Mentioned to the author by Prof. *Turesson* at the Botanical Institute in Upsala.

[3] This paper was not available in Gothenburg during the war and was first noticed by the author in December 1941.

1. *Quastel, J. H.*, and *Wheatley, A. H. M.*: Biochem. J. 25, 117 (1931). – 2. *Fieser, L. F.*, et al.: J. Amer. chem. Soc. 1939, 2559. – 3. *Doisy, E. A.*, et al.: J. Amer. chem. Soc. 61, 2558 (1939) – 4. *Quick, A. J.* Amer. J. Physiol. 118, 260 (1937). – 5. *Schoefield, F. S.*: Canad. Vet. Rec. 3, 74 (1922), J. Amer. vet. Ass. 64, 553 (1924). – 6. *Roderick, L. M.*: J. Amer. vet. Ass. 74, 314 (1929). – 7. *Link, K. P.*, et al.: J. biol. Chem. 136, 47 (1940) [illegible] 8. *Link, K. P.*, et al.: J. biol. Chem. 138, 1 (1941). – [illegible] 341). – 10. *Lehmann, J.*. Svenska LäkT. 39, 73 (1942), [illegible] ce 96, 345 (1942). – 11. *Butt, H. R.*, *Allen, E. V.*, and [illegible] – 12 *Bingham, J. B.*, *Meyer, O. O.*, and *Pohle, F. J.* Amer. J. med. Sci. 202, 563 (1941). – 13 *Barker, N. W.*, *Butt, H. R.*, *Allen, E. V.*, and *Bollman, J. L.* J. Amer. med. Ass. 118, 1003 (1942)

Summary. The discovery of vitamin K as a methylnaphthoquinone (1939) opened the possibility of producing anti-vitamin K substances—and thereby anticoagulants. The close chemical relationship between coumarin, occurring in sweet clover and producing hypoprothrombinæmia when molded, and naphthoquinone suggested a possible anti-vitamin K effect of a coumarin derivative in the clover. Isolation experiments began in August 1940. After the isolation of 3,3'-methylene bis(4-hydroxycoumarin) as the active principle (*Link* et al. 1941) this substance was used in animal (June 1941) and clinical (September 1941) experiments. The use of dicumarol in thrombosis was thus initiated and run parallel in the U.S.A. and Sweden, starting however from different points of view.

Zusammenfassung. Die konstitutionelle Aufklärung von Vitamin K als Methylnaphthochinon (1939) eröffnete die Möglichkeit, Substanzen mit Anti-Vitamin-K-Wirkung und damit Antikoagulantien herzustellen. Die enge chemische Verwandtschaft zwischen Cumarin, das im Süßklee vorkommt und nach dem Schimmeln Hypoprothrombinämie hervorruft, und Naphthochinon machte die Anti-Vitamin-K-Wirkung eines Cumarinderivates im Klee wahrscheinlich. Unsere Isolierungsversuche begannen im August 1940. Nach der Isolierung von 3,3'-Methylen-bis-(4-oxycumarin) als Wirksubstanz (*Link* u. Mitarb. 1941) wurde diese Verbindung zu Tierexperimenten (Juni 1941) und zu klinischen Versuchen (September 1941) verwendet. Die Verwendung von Dicumarol gegen Thrombose wurde somit in USA und Schweden gleichzeitig begonnen und weitergeführt, aber von zwei verschiedenen Gesichtspunkten aus.

Résumé. La découverte de la vitamine K, avec sa structure de méthyl-naphtoquinone (1939), ouvrait la voie à la production d'antivitamines K, donc d'anticoagulants. L'étroite parenté chimique entre la coumarine, présente dans le mélilot et produisant de l'hypoprothrombinémie lorsque le fourrage est avarié, et les naphtoquinones fit supposer qu'un dérivé coumarinique contenu dans le mélilot avait peut-être un effet antivitaminique K. Nos tentatives d'isolement commencèrent en août 1940. Après que la 3,3'-méthylène-bis-(4-hydroxycoumarine) ait été isolée et reconnue constituer le principe actif (*Link* et coll. 1941), elle fut essayée chez l'animal (juin 1941) et en clinique (septembre 1941). L'emploi du dicoumarol a donc commencé, puis s'est poursuivi parallèlement aux Etats-Unis et en Suède, les points de vue au départ étant toutefois différents.

A Comparative Study of Hypoprothombinemic Agents: The Physiologic Disposition and Chemical Pharmacology of Coumarin and Indanedione Compounds

M. Weiner, B. B. Brodie, and J. J. Burns

New York University College of Medicine, New York (U.S.A.)

Since the discovery of dicumarol by *Link* in 1939 (1) there has been an increasing number of hypoprothrombinemic agents made available to the clinician for the treatment of thromboembolic disease. These compounds have now become so numerous, that it is almost impossible for any one investigator to compare the merits of all of them by purely empirical clinical trial. It therefore becomes necessary to evolve a rational method for analyzing the pharmacologic properties of these hypoprothrombinemic agents in man so that the probable advantages and disadvantages of each can be assessed without undertaking years of painstaking empirical clinical comparisons with each new compound.

[illegible]

dilator and other non-clotting properties of these drugs, with the possible exception of recent reports of agranulocytosis and other toxic reactions attributed to phenylindanedione (2). We shall therefore assume that the therapeutic value of these hypoprothrombinemic agents is mediated primarily through their influence on the clotting mechanism as detected by estimation of prothrombin activity by the *one stage method. Our discussion will be confined to a comparison of the patterns of altered prothrombin activity* induced by these drugs and the factors responsible for these patterns. We have found knowledge of these factors to be most helpful in the clinical use of these anticoagulant agents.

During the past 7 years, the joint efforts of several workers in our laboratories have been directed toward studying the physiologic disposition of hypoprothrombinemic agents by the development and application of specific chemical methods[1] for the estimation of the concentration of these drugs in plasma and tissues after oral and intravenous administration (3). This work has led to the formulation of several generalities which are probably applicable to all drugs of this type. This paper summarizes our studies on the absorption, physiologic disposition, and metabolism of these drugs, and discusses the relation of these factors to the pattern of altered prothrombin activity.

I. Significance of Metabolic Rate in Man

One of the more important observations correlating physiologic disposition to pattern of response is the consistent finding that the duration of prothrombin response is a function of the duration of the drug in plasma, i.e., the more slowly the drug disappears from the plasma, the more persistent will be the prothrombin alteration. In man, none of the drugs studied were excreted in the urine or localized in tissues to a significant extent, so that rate of fall of plasma level may be considered to be a reflection of rate of metabolism. *Differences in the* rate at which various subjects metabolize a given drug are reflected in differences in the duration of prothrombin response (fig. 1 A and B). However, differences in degree of response

[1] Chemical analyses were performed by ultraviolet spectrophotometric methods developed in our laboratories and shown to be specific by countercurrent distribution techniques.

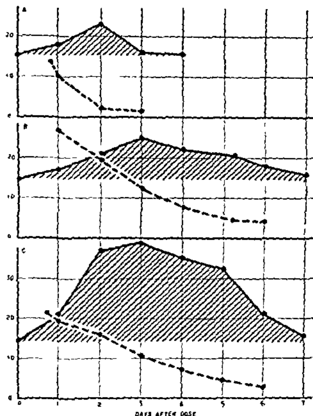


Fig. 1. Dicumarol blood plasma level and prothrombin response to a single dose (5 mg/kg i.v.) in 3 human subjects —— prothrombin time (whole plasma) (sec.), ---- dicumarol plasma level (mg/l).

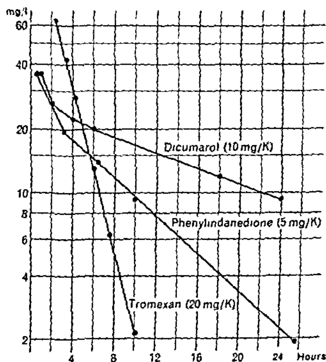
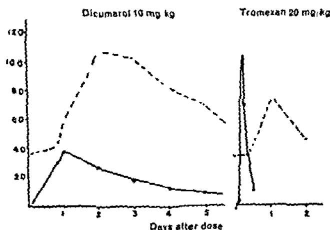


Fig. 2. Comparative rates of biotransformation of dicumarol, tromexan, and phenylindanedione.

among various subjects cannot be predicted solely from the drug plasma level. In other words, there are wide individual differences in sensitivity to a given concentration of drug in plasma (*fig.* 1 B and C).

The relationship of rate of *drug* metabolism to duration of prothrombin effect has been found to be true not only for one drug compared in different subjects, but *also* for different drugs studied in the same subject. Every anticoagulant whose physiologic disposition has been studied in our laboratories demonstrated this relationship. Fig. 2 compares the average rate at whi ... ifferent hypoprothrombinemic drugs disappear from plasma after intravenous ... the prothrombin response curve is one to two days behind the ... of tromexan lasts only one to two days while response to ... may last five to eight days (fig. 3). Thus if one knows the metabolic rate of a ... rothrombinemic drug in man, one might predict whether the persisting effect of the drug after discontinuing dosage will be of long, intermediate or short duration.



ig. 3 Plasma level and prothrombin response following a single dose. ——— plasma level (mg/ml), ------ prothrombine time (seconds) (diluted plasma 12.5%).

II Species Differences in Drug Metabolism

Differences in duration of effect of the same drug in different species are also related to ifferences in rate of metabolism or excretion. The dog, for example, metabolizes tromexan uch more slowly than does man so that the difference in duration of response between omexan and dicumarol so clearly detectable in man is much less marked in the dog One f the newer compounds studied ("tromexyindanedione", fig. 4) disappeared from rabbit lood at a rate of 50% per hour, and from dog blood at a rate of 4% per day. Clearly, the rothrombin response to this compound must certainly be quite different in these two pecies, and no prediction of its activity in man can be implied from the animal data. The ork of *Pulver* with a new compound (G 23 350) (fig. 4) has shown that its toxicity in abbits is less than that of tromexan, but in terms of therapeutic dose it is 50 to 100 times nore potent than tromexan in man. We have found that not only the rate of metabolism, ut also metabolic end products of the same compound may vary considerably in different pecies. Three compounds have been identified in the urine of various species after the dministration of tromexan. These are tromexan itself, hydroxy-tromexan, and tromexanic cid (fig. 5).

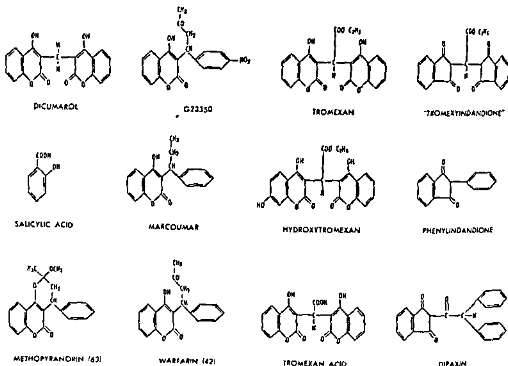


Fig 4.

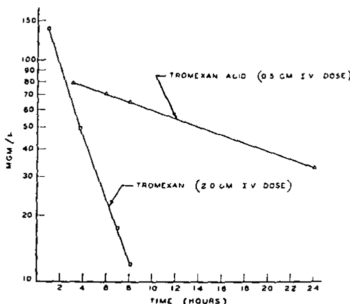


Fig. 5. Comparison of plasma levels of tromexan and tromexanic acid in same subject.

In man, about 15% of the tromexan administered is converted into this hydroxy derivative by the liver and is then secreted into the bile and reabsorbed from the gastrointestinal tract before being excreted in the urine some 6 to 24 hours later. Neither tromexan itself nor the acid hydrolysis product of tromexan appears in the urine of man in measurable quantities. On the other hand, the rabbit excretes about ⅓ of the drug unchanged, and another ⅓ as the acid form, while none of the hydroxy form is found in rabbit urine. Neither unchanged tromexan, nor the acid or hydroxy metabolites were found in the urine of rats given tromexan (table 1). These species differences emphasize the caution

Table 1
Excretion of tromexan and metabolites in urine

	Man	Rabbit	Rat
	% of dose excreted		
Tromexan	<1	15	<1
Tromexanic acid	<1	30	<1
Hydroxy-tromexan	15	<1	<1

transformation products may play an important role in therapy[3]. We know from direct studies in man

III. Rate of Recovery of Prothrombin Response

In comparing the rate at which prothrombin activity recovers after administration of various hypoprothrombinemic agents to man, one must bear in mind the degree of prothrombin time elevation from which recovery must take place. This factor is probably responsible for the contradictory reports in the literature concerning the time necessary for recovery from various hypoprothrombinemic agents. Where chemical analytic methods exist, an objective determination of rate of metabolism is the best index of speed of recovery of prothrombin response. Thus (table 2) of the compounds studied in man, tromexan permits the most rapid recovery, with phenylindanedione, dicumarol, and warfarin recovering more slowly in that order.

Table 2
Comparison of rates of disappearance of hypoprothrombinemic agents from plasma after one intravenous dose in man

Drug	Half life
Tromexan (1650 mg)	2½ hours
Phenylindanedione (350 mg)	6½ hours
Dicumarol (400 mg)	32 hours
Warfarin (65 mg)	90 hours

Where chemical methods for determining plasma levels in man are not available, the rates of prothrombin recovery can best be estimated by comparing the recovery times from single doses of various drugs, using doses of such magnitudes as to result in an identical

that hydrolysis might convert it into the very soluble coumarin warfarin (*Link's* No. 42). This thought was pursued further because the potency and duration of effect of *Link's* compounds Nos. 42 and 63 in man are of the same order of magnitude. However, when effective doses of methopyranorin (No. 63) were given orally, no warfarin could be detected in the plasma, even though similar doses of warfarin in the same subjects resulted in clearly detectable amounts of the drug in plasma. Thus the theory that methopyranorin may be converted to warfarin in the body was not confirmed.

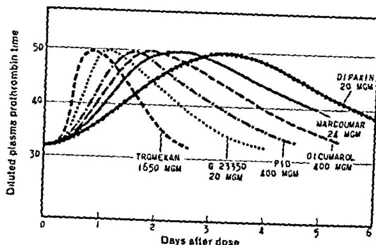


Fig. 6. Average prothrombin response of same 5 subjects to different anticoagulants in single doses eliciting identical prothrombin time prolongations.

amplitude of prothrombin response in the same subjects with each drug. In this manner, the very potent compounds whose drug plasma levels are low and therefore difficult to measure chemically can be compared with compounds with known rates of metabolism in man. Fig. 7 compares some new potent agents (dipaxin, marcoumar, and G 23 350) with dicumarol, tromexan, and phenylindanedione, which have been carefully studied. From such observations, one may postulate that the anticoagulants studied have the following relative rates of metabolism (table 3).

Table 3
Duration of prothrombin response after single doses of various agents in man
(doses compared are those which give the same maximum prothrombin time, viz. 23 seconds in whole plasma [control 13.5 sec.] and 50 seconds in dilute plasma [control 32 sec.])

Drug	Dose mg	Day of prothrombin		Rate of metabolism
		peak	recovery	
Tromexan	1650	1	2	25% per hour
G 23 350	20	1–2	3	
Phenylindanedione	350	2	4	10% per hour
Dicumarol	400	2–3	5	25% per day
Cumopyran (63)	150	2–3	5–6	
Warfarin (42)	65	2–3	5–6	17% per day
Marcoumar	24	2–3	6	
Dipaxin	20	3–4	7	

IV. Prothrombin Fluctuations During Therapy

Table 3 is also useful as an index of degree of prothrombin fluctuation during a period of repeated dosage. The more rapidly the drug levels vary, the more sharply prothrombin activity is affected. Conversely, drugs whose plasma concentrations change more slowly will result in more gradual alterations in prothrombin time. With these slowly metabolized compounds prothrombin curves are smoother. However, by the same token, prothrombin response cannot be rapidly altered by changing or discontinuing dosage. In fact, if not for the current availability of vitamin K_1, it is doubtful whether the very long-acting agents could justifiably be used clinically.

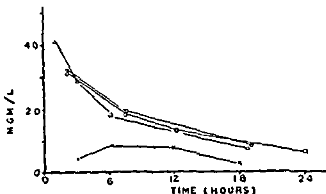


Fig. 7. Plasma levels of phenylindanedione following the administration of the same dose (400 mg) to the same subject in different forms on different occasions. □—□ capsules of pure ingredient only, △—△ intravenous injection. ○—○ "soft" tablets, x—x "hard" tablets.

V. *Speed of Onset of Prothrombin Response*

A. Absorption

The speed of onset of prothrombin response after the initial dose is sometimes considered an important factor in the choice of a drug It is also important to know when to expect the peak prothrombin response to an initial dose. In our experience, no coumarin or indanedione agent results in the slightest detectable prothrombin response in less than 6 hours in any species, and that poorly defined entity known as a "therapeutic level" is rarely achieved in less than 18 hours. One of the variables most commonly considered in this regard is the rate and completeness of absorption. This factor can be studied by determining the stool content of the drug after oral administration or by comparing the drug plasma levels after oral and intravenous doses. For example, the indanedione derivative of tromexan was found to be an effective anticoagulant in dog and rabbit when given intravenously. In both species, drug plasma levels were followed and correlated with prothrombin response. However, much lower levels of the drug appeared in the plasma after oral administration, indicating poor absorption. The prothrombin response to the drug given orally was correspondingly lower. By applying methods for estimating drug concentration, the following information has been revealed.

1. Dicumarol can be detected in the plasma about one hour after oral administration, but peak plasma levels are not achieved for 4 to 12 hours Absorption is usually complete, although in an occasional instance as much as 25% of the administered dose may be detected in the stool

2. Significant blood levels of tromexan are detectable about 1 hour after oral administration, and peak plasma levels are almost always achieved in 2 to 3 hours. Tromexan has not been detected in the stool after oral administration, indicating consistently rapid and complete absorption.

3. When phenylindanedione was administered in gelatin capsules, peak blood levels occurred in 2 to 3 hours. The subsequent blood levels were almost identical to those following intravenous administration, indicating complete absorption. Some of the phenylindanedione tablets produced commercially were very poorly absorbed, apparently due to the method of compression when they were manufactured (fig 8). We have met with this easily remediable but nevertheless serious problem with several other commercially produced tablets.

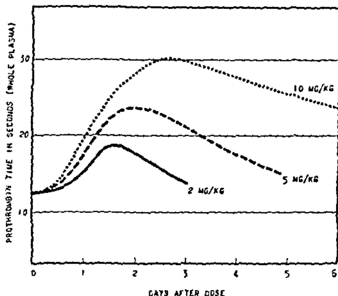


Fig 8. Prothrombin response of same subject to three different doses of dicumarol.

From the above it would appear that rate of absorption can generally account for only about 2 hours of the delay encountered in development of the prothrombin response, with the possible exception of dicumarol. Even with dicumarol, we have been unable to detect a significant difference in the speed of prothrombin response in a group of over 50 subjects who received the drug both orally and intravenously. Other coumarin anticoagulants given intravenously also show the same delay in onset of prothrombin response as has been consistently noted with dicumarol, tromexan, phenylindanedione and other analogs studied.

B. Initial Dose

A far more important variable in determining the speed of development of a "therapeutic level" of hypoprothrombinem[illegible] Fig. [illegible] illustrates the time necessary to achieve a given [illegible]

of dicumarol given to the sam[illegible] sooner a given prothrombin time will be achieved. However, the magnitude of the initial dose must be limited so that the subsequent rise of prothrombin time in response to that one dose will not be excessive Unfortunately, the literature contains contradictory findings concerning the relative speed of onset of prothrombin response to various drugs. Here again, we believe these contradictions result from the difficulties involved in deciding

[illegible]

doses, and [illegible]

In practice, the major problem in getting a rapid rise to the desired prothrombin response is that of determining what initial dose of a given drug is optimal for a particular patient. The problem of individual patient variation far outweighs the relative merits of one or another hypoprothrombinemic agent in relation to speed of onset of effect. Insofar as there is a

difference among drugs in this regard, that difference is in favor of the more rapidly metabolized drug producing a given prothrombin response more rapidly. The danger resulting from initial overdosage is much greater with the slowly metabolized drugs. Although vitamin K_1 is an effective corrective measure for overdosage, the simultaneous action of a long lasting anticoagulant drug and a long lasting potent antagonist results in unpredictable prothrombin alterations.

VI. Regulation of Repeated Doses

The major clinical problem in anticoagulant therapy is the continuous regulation of dosages to maintain a desired effect In this regard it is most helpful to be aware of the rate of metabolic transformation of the drug being used As we have noted, wide individual variations in sensitivity make it difficult to predict with certainty the response to an initial dose in a given subject. In our experience, there is wide intrinsic variability in the sensitivity of different individuals to all coumarin and indanedione compounds and the prothrombin response to any one of them is no more predictable than any of the others. The doses necessary to maintain a given response also varies widely from subject to subject and drug to drug. Obviously, more rapidly metabolized drugs will require dosage at more frequent intervals to maintain a steady plasma level. However, choosing proper dosage to maintain a desired prothrombin response requires attention to several factors other than the maintenance of a given drug plasma level. After therapy has been initiated, the sensitivity of the prothrombin synthesizing mechanism in each subject undergoes continuous change depending on the residual influences of previous doses on the prothrombin synthesizing mechanism. This effect is over and above that resulting from actual accumulation in the plasma of the more slowly metabolized drugs when given in repeated doses Fig. 9 demonstrates that the mode-

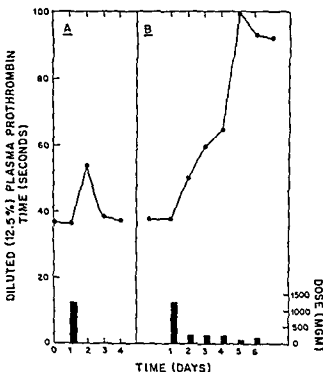


Fig. 9.

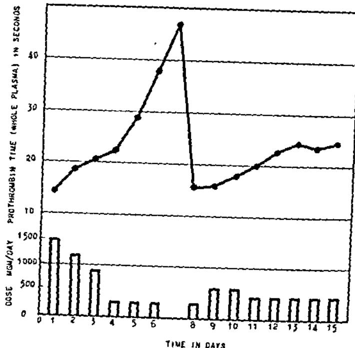


Fig. 10. Influence of previous dosage on prothrombin, response to daily doses of tromexan.

rate prothrombin response achieved by a large initial dose of tromexan in man can be maintained and enhanced by a series of much smaller doses, in spite of the fact that each new dose is so rapidly metabolized as to preclude accumulation in the plasma. In this very typical example, less than 300 mg per day was enough to maintain and exceed the response initiated by 1500 mg. In another example (fig. 10), the subject developed increasing sensitivity to each dose of tromexan so that an excessive prothrombin time resulted. Discontinuing therapy was followed not only by a fall in prothrombin time, but also by a loss of the accumulated sensitivity, so that subsequent doses larger than those which previously caused the excessive response, now failed to cause even an adequate response during the next 3 or 4 days. This phenomenon of cumulating sensitivity has also been demonstrated in

caused non-hemorrhagic death of the animals within a few hours. However, when 5 mg doses were given every 6 hours for 3 or 4 doses, the animals all survived, and all demonstrat-

doses in the mouse does the reduction in prothrombin activity become evident. This phenomenon is important clinically, since it explains why a steady drug plasma level maintained by a fixed daily dose may result in a desired degree of hypoprothrombinemia for the first few days, only to lead to an excessive response later Conversely, several large initial doses may increase sensitivity so that good response is then maintained for several days with small doses. However, these small doses may be inadequate to maintain the hypersensitive state, so that the prothrombin response to these small doses will gradually decrease. Consequently, readjustment of dosage must be a continuing process in long-term therapy unless one is fortunate enough to happen upon that daily dose at which both plasma level and the sensitivity of the prothrombin synthesizing mechanism is maintained in a steady state.

Under clinical conditions, one must of course also consider the influence of altered diet and other physiologic factors on changing sensitivity. Certainly patients' response to anticoagulant therapy will be altered if vitamin K and other factors become deficient due to change in diet, diarrhea, or biliary obstruction. The ingestion of oral antibiotics which inhibit vitamin K producing organisms in the bowel, or the simultaneous administration of other drugs, such as salicylates, will also influence response to the coumarins. Because of these multiple factors, the summated effects of daily doses of the long-acting anticoagulants are often unpredictable. In our experience, treatment may be easier to follow by using relatively large, single intermittent doses spaced several days apart, resulting in gradual swings of prothrombin activity within the therapeutic range. The more rapidly metabolized drugs, however, must be given at relatively frequent intervals, i.e. once a day, and best results will be obtained if each specimen for prothrombin time is taken at a consistent time interval after the previous dose.

In summary, it is apparent that the rate of metabolism of coumarin and indanedione compounds is a fundamental factor in the differences in the pattern of prothrombin response to these drugs. Comparison of rates of metabolism is the most rational way to compare speed *of onset of effect, prothrombin fluctuations during therapy, and speed of prothrombin* recovery after discontinuing therapy. There is no evidence that predictability of response to any of these agents is intrinsically different. An understanding of the human pharmacology

in man, will most frequently escape more extreme degrees of these disadvantages.

1. *Campbell, H. A., Roberts, W. L., Smith, W. K.*, and *Link, K. P.* J. biol. Chem. 136, 47 (1940). – 2. a) *Malone, N.*, and *Van der Veer, J. B.* J. Amer. med. Ass. 155, 739 (1954). – b) *MacMillan, R. L.*, and *Brown, K. W. G.* Canad. med. Ass. J. 69, 330 (1953). – c) *Townsend, S. R., Fay, K. J., Downing, J. R., Laing, R.*, and *Cameron, D. C.* Canad. med. Ass. J. 69, 149 (1953). – 3. a) *Axelrod, J., Cooper, J. R.*, and *Brodie, B. B.* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 70, 693 (1949). – b) *Weiner, M., Shapiro, S., Axelrod, J., Cooper, J.*, and *Brodie, B. B.* J. Pharmacol. 99, 409 (1950). – c) *Goldfeder, A., Bloom, D.*, and *Weiner, M.* Science 3, 365 (1950). – d) *Shapiro, S.*, and *Weiner, M.* Acta haemat. (Basel) 3, 16 (1950). – e) *Shapiro, S., Weiner, M., Luddecke, H., Kroc, R.*, and *White, E. J.* Amer. Heart J. 40, 766 (1950). – f) *Shapiro, S., Weiner, M.*, and *Simson, G.* New Engl. J. Med. 243, 775 (1950). – g) *Brodie, B. B., Weiner, M., Burns, J. J., Simson, G.*, and *Yale, E.* J. Pharmacol. 106, 453 (1952). – h) *Burns, J. J., Weiner, M., Simson, G.*, and *Brodie, B. B.* J. Pharmacol. 108, 33 (1953). – i) *Schulert, A. R.*, and *Weiner, M.* J. Pharmacol. 110, 451 (1954).

metabolic fate of several of these compounds has been studied by chemical techniques in man and animals, and their physiologic disposition correlated with the prothrombin response. These studies demonstrate that the speed of onset of prothrombin response, the degree of fluctuations during therapy, and the speed of recovery after discontinuing therapy are largely a reflection of the rate of biotransformation of these drugs.

From this data the potential advantages and disadvantages of each agent can be predicted in large measure. Thus, with optimal initial dosage, the more rapidly metabolized drugs will have a faster onset of response as well as a more rapid recovery; dosage must be more frequent and fluctuations during therapy are more rapid and more common. The reverse is true

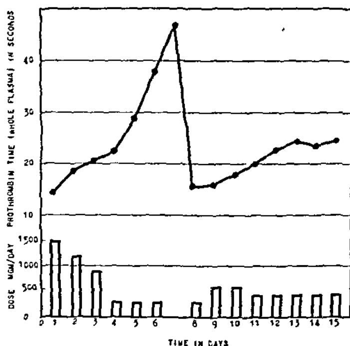


Fig. 10. Influence of previous dosage on prothrombin, response to daily doses of tromexan.

rate prothrombin response achieved by a large initial dose of tromexan in man can be

tivity to each dose of tromexan so that an excessive prothrombin time resulted. Discontinuing therapy was followed not only by a fall in prothrombin time, but also by a loss

failed to result in a detectable prothrombin response, and single doses above 10 mg regularly caused non-hemorrhagic death of the animals within a few hours. However, when 5 mg doses were given every 6 hours for 3 or 4 doses, the animals all survived, and all demonstrated a distinct rise in prothrombin time. Thus, although the acute toxic response did not

doses in the mouse does the reduction in prothrombin activity become evident. This pheno-

contraire avec des substances à catabolisme lent. La faible posologie ainsi que le taux plasmatique très bas des substances d'action plus puissante rendent les observations chimiques sur le métabolisme plus difficultueuses Etant donné qu'on a établi, pour les substances provoquant une hypoprothrombinémie, un rapport constant entre la durée d'action et la

Lors du maintien de ce traitement, on a constaté que l'influence des doses administrees auparavant sur l'effet d'une certaine dose dépasse une action simplement cumulative. L'auteur considère d'autres facteurs influençant l'effet sur la prothrombine.

Discussion

J. P. Soul…
les anticoagu'
tion lente et
qu'ils agissen
à absorption rapide qui est la fluctuation des concentrations, …
ment des doses (4 prises). Le médicament idéal est celui qui agit à faibles doses et qui est rapidement éliminé. En ce sens le G 23 350 paraît très intéressant.

M. Weiner (conclusion): The rapid fluctuations sometimes seen during repeated dosage with rapidly metabolized drugs has apparently been controlled in some instances by dividing the daily dose into 3 to 6 doses per day. In our hands, those patients who demonstrated rapid fluctuations during tromexan therapy were not better controlled by 3 divided doses per day. We feel it is important to standardize the time interval between drawing of the blood specimen and the preceding dose of a rapidly metabolized anticoagulant during continuous therapy.

In regard to the comments on the spontaneous alterations of prothrombin activity during acute thrombotic episodes I would like to caution that one should exclude the possibility that an apparent prothrombin deficiency under these circumstances is not the result of a naturally produced heparinoid substance, rather than an actual reduction in the prothrombin complex.

Relations structurales et activité hypoprothrombinémiante

D. Molho

Laboratoire de Chimie biologique, Faculté des Sciences de Lyon (France) – Directeur: Prof. C. Mentzer

La structure du dicoumarol une fois élucidée par les travaux de *Link* et son école (12), on chercha dans le monde entier à obtenir par synthèse des dérivés à activité analogue:

1. dans un but thérapeutique pour réaliser commodément un médicament capable de contrecarrer les thromboses et pour réduire les phénomènes de sensibilité individuelle qui rendent délicat l'usage du dicoumarol,

2. pour élucider le mécanisme d'action de telles substances et déterminer la structure fondamentale type, responsable de l'arrêt de la synthèse de la prothrombine par le foie.

Le premier fait saillant découle de la découverte par *Link* (8) d'une part, *Meunier* et *Mentzer* (4) d'autre part, que l'antidote du dicoumarol est la vitamine K_1, d'où il résulte que tous les médicaments de cette série sont des antivitamines K_1.

La deuxième notion importante est relative au fait que la structure des dérivés actifs peut être conservée symétrique, le noyau fondamental hydroxy-4-coumarine étant remplacé par les noyaux chromone, hydroxy-naphtoquinone, thiocoumarine ou hydroxy-quinoléine (3). Notons que le tromexan se classe dans cette série.

of more slowly metabolized drugs. The low dosage, and therefore low plasma level of some of the more potent drugs makes it difficult to study the metabolic rates of these drugs in man chemically. However, having observed the consistent relationship of duration of effect to rate of metabolism with the other hypoprothrombinemic drugs, one may now imply the probable rate of biotransformation from proper study of the prothrombin response

During maintenance of therapy, the influence of previous doses on the response to a given dose extends beyond that resulting from actual accumulation of drug with repeated doses Other factors influencing prothrombin response are also considered.

Zusammenfassung. Die stets wachsende Zahl von hypoprothrombinämisch wirkenden Stoffen, die dem Kliniker zur Verfugung stehen, fordert die Entwicklung einer rationellen Methode zum Vergleich dieser Pharmaka, mittels deren einander widersprechende klinische Beobachtungen kritisch bewertet werden konnen. Das Schicksal verschiedener dieser Verbindungen im Stoffwechsel wurde beim Menschen und beim Tier mit chemischen Methoden untersucht und mit der Wirkung auf den Prothrombinspiegel in Beziehung gesetzt. Diese Untersuchungen zeigen, daß die Schnelligkeit des Wirkungseintritts, die Schwankungsbreite der Wirkung wahrend der Behandlung und die Schnelligkeit des Wiederanstieges des Prothrombinspiegels nach Abbruch der Therapie größtenteils der Ausdruck der Abbaugeschwindigkeit dieses Mittels sind.

Die Untersuchungsergebnisse gestatten, die Vor- und Nachteile eines Mittels weitgehend im voraus zu beurteilen. So wird bei optimaler Anfangsdosis die Wirkung rasch abgebauter

[illegible]

Plasmaspiegel einiger stärker wirksamer Präparate machen es schwierig, den Stoffwechsel dieser Substanzen beim Menschen chemisch zu verfolgen. Da indessen bei den anderen hypoprothrombinämisch wirkenden Substanzen eine konstante Beziehung zwischen Wirkungsdauer und Abbaugeschwindigkeit festgestellt worden ist, kann in diesem Falle aus den Ergebnissen einer gründlichen Untersuchung des Verhaltens des Prothrombinspiegels auf die wahrscheinliche Abbaugeschwindigkeit geschlossen werden.

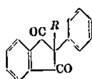
Wahrend der Erhaltungsbehandlung ergibt sich, daß die Wirkung einer bestimmten Dosis durch die früher verabfolgte Menge in einem Grade beeinflußt wird, der uber einen Kumulationseffekt hinausgeht. Andere Faktoren, welche die Prothrombinwirkung beeinflussen, werden ebenfalls erörtert.

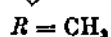
[illegible]

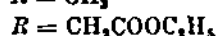
chimiques et a été mis en relation avec l'action sur le taux de prothrombine. Ces recherches démontrent que la rapidité de l'entrée en action, le degré de fluctuation pendant le traitement et la rapidité de l'augmentation du taux de prothrombine à la fin du traitement dépendent de l'allure du catabolisme de ces dérivés.

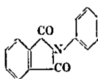
Les résultats de ces recherches permettent d'avance de soupeser les avantages et les désavantages du produit. C'est ainsi que, lors d'une dose initiale optimum, l'action du produit rapidement dégradé est plus brève et son temps de latence plus court. L'administration de telles substances doit être répétée plus fréquemment; les fluctuations de l'intensité de leur action sont également plus rapides et fréquentes au cours du traitement. On observe le

4. Fixation sous forme cétonique vraie:

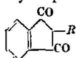


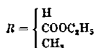






5. Suppression du noyau phényl en position —2:





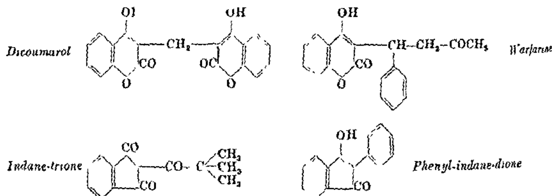
Modifications conduisant à des corps actifs

Si on conserve la structure indane-dione et que les modifications ne portent que sur le groupement aromatique en position —2, nous avons des corps anticoagulants dont le degré d'activité est décrit dans le tableau suivant

Substances	Substituants	Doses mg	% prothrombine
	$R = H$	18	35
	$R = CH_3$	18	70
	$R = Cl$	18	35
	$R = OCH_3$	18	50
		18	95
		18	35
		18	45

La troisième étape, qui se poursuit actuellement est la conséquence de la découverte que, la structure asymétrique avec un seul noyau fondamental [illegible] ace à des dérivés dont l'activité est maximum : c'est la [illegible] -naphto-quinones de *Smith et coll.* [illegible]

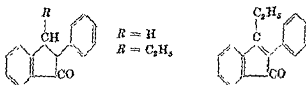
[illegible] triones à act[illegible] groupement [illegible] e. Enfin, [illegible] *Kenzer* (5) [illegible] tituée dir[illegible] par [illegible] hypo-prothrombinémiant.



Ayant ainsi eu en mains un dérivé simple, la phényl-indane-dione à activité anticoagulante prononcée chez l'homme comme chez l'animal, nous avons jugé que c'était là un modèle suffisamment malléable pour lui faire subir des modifications qui nous permettraient de dégager l'entité structurale minimum nécessaire à l'activité

Modifications ayant conduit à des corps inactifs

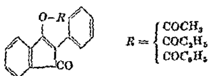
1. Suppression d'une fonction cétonique



2. Ouverture du noyau indane.



3. Fixation de la molécule sous forme énolique intangible; par acylation.



Les méthodes de préparation de ces substances ont été décrites (6). L'expérimentation est effectuée chez de jeunes rats blancs, pesant 90 g. Les produits sont administrés per os, en suspension dans l'huile, en deux doses successives à 24 heures d'intervalle soit 5 puis 3 mg, soit 10 puis 8 mg.

Les rats sont sacrifiés 24 heures après la dernière administration, le sang est recueilli sur oxalate d'ammonium (0,1 cm^3 N/10) et centrifugé 5 minutes à 3800 tours/min. Les plasmas sont examinés suivant la méthode à un temps de Quick (10) en présence de thromboplastine Biolyon. Le plasma de rats témoins donne 14,5 sec. de temps de Quick soit 100% en «activité prothrombine».

L'examen du tableau précédent permet de constater:

1. Que le phényl-indane-dione est moins actif chez le rat que chez le lapin et surtout chez l'homme. En effet pour abaisser le taux de prothrombine à 30% il suffit de 3–5 mg/kg de phényl-indane-dione chez l'homme alors que chez le lapin il en faut de 10–20 mg/kg et chez le rat blanc jusqu'à 200 mg/kg.

2. Que les substituants sur le noyaux phényl en position —2 réduisent quelque peu l'activité.

3. Que parmi les dérivés essayés l'α-naphtyl-indane-dione est extrêmement active, allongeant le temps de Quick jusqu'à faire apparaître des signes hémorragiques (épistaxis), l'activité étant du même ordre que celle du tomorin.

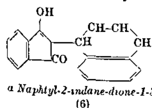
Par contre, la β-naphtyl-indane-dione qui pourtant présente le même encombrement spatial que le dérivé α est un agent prothrombopénique beaucoup moins efficace.

De plus l'α-naphtyl-indane-dione a un mode d'action comparable à celui du dicoumarol. En plus de la prothrombine, le facteur VII semble diminué (6) alors que le facteur V n'est relativement pas touché; de plus la vitamine K_3 donne lieu à un certain antagonisme (6)

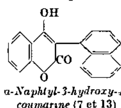
Il apparait à la suite de cette étude, que dans la série du phényl-indane-dione, la première des conditions nécessaires à l'activité prothrombopénique est la présence d'une fonction dicétonique avec possibilité d'énolisation, en effet, aucun des deux tautomères figés en l'état dicétonique ou énolique vrai n'est actif. Mais cette condition n'est pas suffisante, il faut également conserver à la molécule une certaine forme Cette dernière condition est cependant beaucoup plus souple que la précédente puisque comme nous l'avons montré un assez grand nombre de structures sont compatibles avec l'activité L'activité maximum ne se trouve cependant qu'avec un encombrement dans l'espace bien déterminé, quand le groupement phényl du phényl-indane-dione est remplacé par le groupement α-naphtyl.

Cette hypothèse de l'encombrement devient évidente si nous écrivons les uns à côté des autres, en nous aidant de la notion de cycle potentiel, les dérivés à l'image du dicoumarol qui ont l'activité la plus grande.

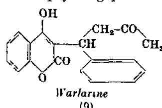
Il ressort de ces rapprochements que la structure indane-dione-1-3 est absolument équivalente à celle de l'hydroxy-4-coumarine au point de vue de l'activité physiologique.



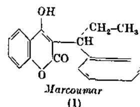
α Naphtyl-2-indane-dione-1-3
(6)



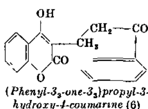
α-Naphtyl-3-hydroxy-4-coumarine (7 et 13)



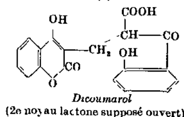
Warfarine
(9)



Marcoumar
(1)



(*Phényl-3₃-one-3₃*)*propyl-3-hydroxy-4-coumarine* (6)



Dicoumarol
(2e noyau lactone supposé ouvert)

Substances	Substituants	Doses mg	% prothrombine
OCH_3 OH OCH_3 CO		8	50
OCH_3 OH OCH_3 OCH_3 CO		8	54
O—CH_2 OH O CO		8	45
Tomorin		10	1
OH CO		8	1,5
OH CO		18	35–40
OH CO *R*	$R = OCH_3$ $R = OC_3H_7$	18 18	30–40 30–40
OH OCH_3 CO		18	38

Les méthodes de préparation de ces substances ont été décrites (6). L'expérimentation est effectuée chez de jeunes rats blancs, pesant 90 g. Les produits sont administrés per os, en suspension dans l'huile, en deux doses successives à 24 heures d'intervalle soit 5 puis 3 mg, soit 10 puis 8 mg.

Les rats sont sacrifiés 24 heures après la dernière administration, le sang est recueilli sur oxalate d'ammonium (0,1 cm³ N/10) et centrifugé 5 minutes à 3800 tours/min. Les plasmas sont examinés suivant la méthode à un temps de Quick (10) en présence de thromboplastine Biolyon. Le plasma de rats témoins donne 14,5 sec. de temps de Quick soit 100% en «activité prothrombine».

L'examen du tableau précédent permet de constater:

1. Que le phényl-indane-dione est moins actif chez le rat que chez le lapin et surtout chez l'homme. En effet pour abaisser le taux de prothrombine à 30% il suffit de 3–5 mg/kg de phényl-indane-dione chez l'homme alors que chez le lapin il en faut de 10–20 mg/kg et chez le rat blanc jusqu'à 200 mg/kg.

2. Que les substituants sur le noyaux phényl en position —2 réduisent quelque peu l'activité.

3. Que parmi les dérivés essayés l'α-naphtyl-indane-dione est extrêmement active, allongeant le temps de Quick jusqu'à faire apparaître des signes hémorragiques (épistaxis), l'activité étant du même ordre que celle du tomorin.

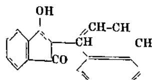
Par contre, la β-naphtyl-indane-dione qui pourtant présente le même encombrement spatial que le dérivé α est un agent prothrombopénique beaucoup moins efficace.

De plus l'α-naphtyl-indane-dione a un mode d'action comparable à celui du dicoumarol. En plus de la prothrombine, le facteur VII semble diminué (6) alors que le facteur V n'est relativement pas touché; de plus la vitamine K_3 donne lieu à un certain antagonisme (6).

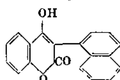
Il apparaît à la suite de cette étude, que dans la série du phényl-indane-dione, la première des conditions nécessaires à l'activité prothrombopénique est la présence d'une fonction dicétonique avec possibilité d'énolisation; en effet, aucun des deux tautomères figés en l'état dicétonique ou énolique vrai n'est actif. Mais cette condition n'est pas suffisante, il faut également conserver à la molécule une certaine forme Cette dernière condition est cependant beaucoup plus souple que la précédente puisque comme nous l'avons montré un assez grand nombre de structures sont compatibles avec l'activité. L'activité maximum ne se trouve cependant qu'avec un encombrement dans l'espace bien déterminé, quand le groupement phényl du phényl-indane-dione est remplacé par le groupement α-naphtyl.

Cette hypothèse de l'encombrement devient évidente si nous écrivons les uns à côté des autres, en nous aidant de la notion de cycle potentiel, les dérivés à l'image du dicoumarol qui ont l'activité la plus grande.

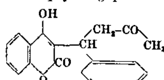
Il ressort de ces rapprochements que la structure indane-dione-1-3 est absolument équivalente à celle de l'hydroxy-4-coumarine au point de vue de l'activité physiologique.



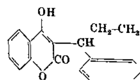
α-Naphtyl-2-indane-dione-1-3 (6)



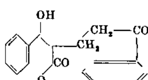
α-Naphtyl-3-hydroxy-4-coumarine (7 et 13)



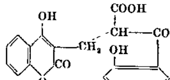
Warfarine (9)



Marcoumar (1)



(Phenyl-3₃-one-3₃)propyl-3-hydroxy-4-coumarine (6)

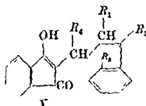


Dicoumarol (2e noyau lactone supposé ouvert)

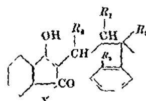
Notons enfin qu'une étude spectrographique en voie de réalisation tendant à comparer entre elles les deux structures α-naphtyl-indane-dione très active, et β-naphtyl-indane-dione relativement moins active, permet de constater dans la première un certain empêchement stérique qui serait responsable de l'activité maximum.

1. *Jurgens* Schweiz. med. Wschr. 83, 471 (1953). – 2. *Kabat, H., Stohlman, E. F.,* et *Smith, M J.* J. Pharmacol. 80, 160 (1944). – 3. *Mentzer, C.* Thèse Sci nat Paris 1947. – 4. *Meunier, P.,* et *Mentzer, C.:* Bull. Soc. Chim. biol (Paris) 24, 371 (1942). – 5. *Meunier, P., Mentzer, C.,* et *Molho, D.* C. R Acad Sci. (Paris) 224, 1666 (1947) – 6. *Molho, D.*: Thèse Sci nat. Lyon 1953. – 7. *Moraux, J., Meunier, P.,* et *Mentzer, C.*: Arch. int. Pharmacodyn. 94, 47 (1953). – 8. *Overman, Stahmann* et *Link* J. biol. Chem. 145, 155 (1942). – 9. *Overman* et coll. J. biol. Chem. 153, 5 (1944) – 10. *Quick, A. J.*. Amer. J. clin. Pathol 15, 560 (1945). – 11 *Smith, C. C, Fradkin, R,* et *Lackey* Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 61, 398 (1946). – 12. *Stahmann, M, Huebner* et *Link, K. P* J. biol. Chem. 138, 513 (1941). – 13. *Vercier, P., Molho, D.,* et *Mentzer, C.* Bull Soc. chim. Fr 17, 1248 (1950)

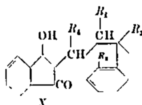
Résumé. La structure du phényl-indane-dione a servi de point de départ à l'analyse des groupements fonctionnels responsables de l'activité hypoprothrombinémiante. Cette molécule figée sous sa forme dicétonique vraie ou énolique vraie, par des substituants, a perdu ses propriétés anticoagulantes. Or, toutes les aryl-2-indane-diones que nous avons préparées, essayées chez le rat, sont prothrombopéniques et parmi elles l'α-naphtyl-indane-dione a l'activité la plus prononcée C'est donc 1. la possibilité de tautomérie céto-énolique qui est nécessaire à l'activité et 2. un certain encombrement moléculaire qui doit être conservé. Cette dernière condition est plus souple que la précédente permettant l'accès à des structures plus ou moins actives. L'activité maximum se rencontre avec des molécules: dicoumarol, α-naphtyl-indane-dione, warfarine, marcoumar, etc., répondant à un encombrement spatial identique et que l'on peut schématiser de la façon suivante, à l'aide de la notion de cycle potentiel:



Summary. The structure of phenyl-indanedione has served as a starting point to analyse the responsability of the functional groups in hypoprothrombinæmic activity. This molecule, fixed in its pure diketonic or enolic form by means of substituants, has lost its anticoagulant properties. All aryl-2-indanediones-1-3 we have synthesized cause hypoprothrombinæmia in rats. The most pronounced activity was developed by 2-(α-naphthyl)-indanedione-1-3. Necessary to activity is therefore: 1 The ability for keto-enolic tautomerism and 2. a certain steric impairment. This second condition is easier to modificate and gives access to more or less active molecules Highest activity is developed by molecules responding to an identic molecular space, such as dicoumarol, 2-(α-naphthyl)-indanedione-1-3, warfarin, marcoumar etc. This may be disigned as follows with the help of "potential ring" notion:



Zusammenfassung. Die Struktur von Phenylindandion war der Ausgangspunkt für eine Analyse der für die Hypoprothrombinämiewirkung verantwortlichen Gruppen. Wird dieses Molekül in der reinen Diketo- oder Enolform fixiert, so verliert es seine blutgerinnungshemmenden Eigenschaften. Alle 2-Aryl-indandione, die wir hergestellt haben, rufen bei der Ratte Hypoprothrombinämie hervor, wobei das 2-(α-Naphthyl)-indandion(1,3) die größte Wirksamkeit zeigt. Zur Aktivität ist also erstens die Möglichkeit der Keto-Enol-Tautomerie nötig und zweitens muß eine gewisse sterische Sperrung vorhanden sein. Die zweite Bedingung läßt sich leichter modifizieren als die erste und bietet die Möglichkeit zur Darstellung mehr oder weniger aktiver Verbindungen. Größte Aktivitäten zeigen folgende Moleküle: Dicumarol, 2-(α-Naphthyl)-indandion (1,3), Warfarin, Marcoumar usw., die eine gleiche sterische Sperrung aufweisen und die man unter Zuhilfenahme der Formulierung offener Ringe folgendermaßen formulieren kann



X

The Effect of Coumarin Anticoagulants on Blood Thromboplastin Generation

R. B. Hunter and W. Walker

Department of Pharmacology and Therapeutics, University of St Andrews Medical School, Queen's College, Dundee, and the Therapeutics Unit, Maryfield Hospital, Dundee (Scotland)
Director Prof R B. Hunter

The principal effect of coumarin anticoagulant drugs on the blood coagulation mechanism is to reduce the concentration of factor VII (cothromboplastin, SPCA, proconvertin), with the consequent prolongation of the accelerated clotting time in the Quick test that is used in the control of coumarin therapy Factor VII has been shown by *Biggs, Douglas* and *Macfarlane* to be one of the constituents of intrinsic blood thromboplastin together with platelets, factor V, antihæmophilic globulin and Christmas factor (1, 2). It was demonstrated by these workers that when the five factors are mixed together and recalcified, a potent thromboplastin, capable of clotting recalcified plasma in about 10 seconds, is generated after an interval of three to eight minutes. The amount of thromboplastin can be roughly

is of obvious biological and pathological importance. When factor VII is reduced by coumarin administration, and the patient's serum used as a source of factor VII in the thromboplastin generation test, a poor generation results, so that coumarin anticoagulants would appear to act by impairing the generation of intrinsic blood thromboplastin (fig. 2)

In June 1953, during a *trial of the anticoagulant naphthylhydroxycoumarin* (*Laboratories* Labaz, S A.) we did the thromboplastin generation test with the sera of treated patients in

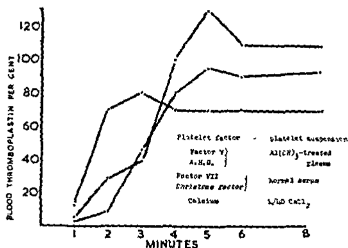


Fig. 1. Thromboplastin generated from mixtures of normal platelet suspension, $Al(OH)_3$-treated plasma and serum. 100% thromboplastin = *clotting time in substrate plasma of 10 seconds*

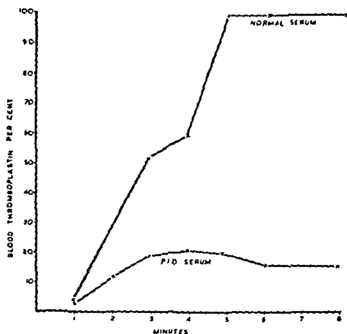


Fig. 2. *Blood thromboplastin generated from the same mixture of normal platelets and $Al(OH)_3$-treated plasma using normal serum (upper curve) and serum from patient under treatment with* phenylindanedione (Quick test in plasma 28 sec.).

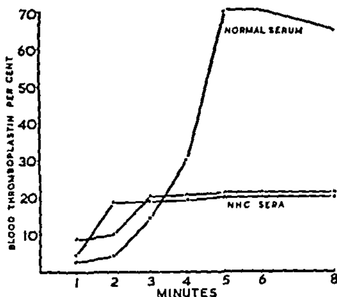
addition to the Quick test on the plasma. Some of these sera were found to give impaired blood thromboplastin generation at a time when the clotting time in the Quick test was normal or only slightly prolonged. This occurred within 24 hours of administration of a single dose of 200 mg or 300 mg, before the Quick test was affected, and also at 24 hours after the

these patients ga...

fluence of the drug (fig. 7). The same phenomenon has been found with tromexan, phenyl-

indanedione, and the new anticoagulant G 23 350, and sometimes in the sera of patients under treatment whose Quick test clotting times had temporarily fallen to near normal levels.

In the meantime we have heard of *Koller's* observation of a similar phenomenon occurring when vitamin K_1 was given, the Quick test returning to normal but the blood thromboplastin generation test remaining impaired (3).



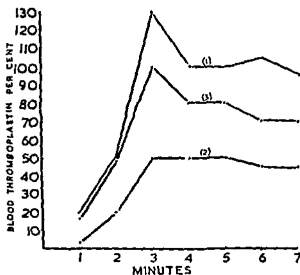


Fig. 4. Blood thromboplastin generated from the same mixture of platelets and $Al(OH)_3$-plasma using (1) normal serum, and (2) *serum 24 hours after 200 mg naphthylhydroxycoumarin*, and (3) serum from same patient 48 hours after dose. Accelerated clotting times of plasma normal throughout.

There are three possible explanations of this phenomenon. It might be due to lack of factor VII in spite of the near-normal Quick test, since the thromboplastin generation test may be a more sensitive index of factor VII deficiency. Another possibility is that this phenomenon is due to lack of Christmas factor, which to our knowledge has not been adequately studied in coumarin-treated patients. The third possibility is that some other serum factor, to which the Quick test is insensitive, is affected by coumarin anticoagulants.

The possible practical significance of this observation is that if coumarin anticoagulants produce their therapeutic benefit by interfering with blood thromboplastin generation, then it might be much easier to bring about this therapeutic effect than has been thought. As it seemed a matter of some importance to find out how consistently this phenomenon could be produced with small doses of anticoagulants, we have recently studied patients under treatment to find out if there is any correlation between the clotting time in the Quick test and impairment of blood thromboplastin generation.

A serum was considered to give impaired blood thromboplastin generation if it was 50% or below on the dilution curve (the lower limit in a normal system being about 70%), and at least 40% below the thromboplastin generated by a normal serum, the other factors being *the same in any one experiment. Fig. 5 shows the relative frequency with* which coumarin sera were found to give defective blood thromboplastin generation with varying degrees of prolongation of the Quick test clotting time in the plasma (in sec.).

It will be realized that in a system containing at least five variables, considerable normal variation occurs, and although large departures from the normal range and the normal

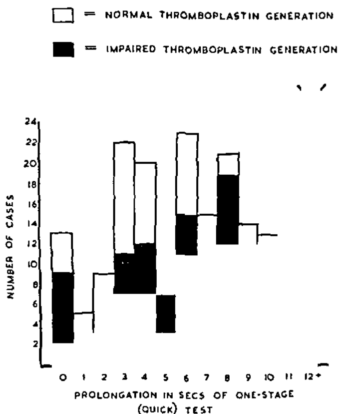


Fig. 5. Correlation of clotting time prolongation in Quick test with sera giving impaired blood thromboplastin generation.

control are significant, accurate quantitative measurements of degree of thromboplastin impairment are more difficult, and quantitative comparisons less reliable. With this reservation, we have found no apparent correlation between degree of blood thromboplastin impairment and the Quick test clotting time, at least when this is only moderately prolonged (fig. 6). On the other hand, when the Quick test clotting time is over 30 sec., blood thromboplastin generation is nearly always in the region of 10% or less as in fig. 7.

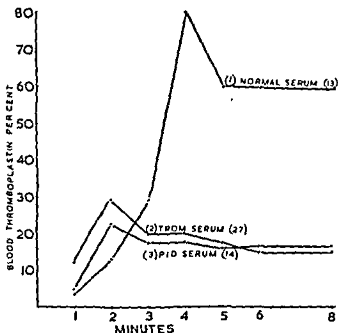
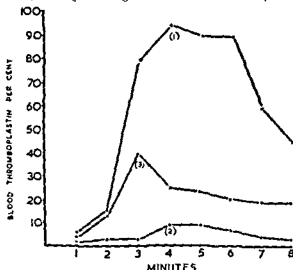


Fig 6. Blood thromboplastin generated from same mixture of platelets and $Al(OH)_3$-plasma using (1) normal serum, (2) serum from tromexan-treated patient, and (3) phenylindanedione-treated patient (one-stage clotting times shown in brackets).



ing (1)
e-stage

From these data there is no doubt that when the serum of a coumarin-treated patient is used as a source of factor VII and Christmas factor in the blood thromboplastin generation test, generation of thromboplastin is consistently and unequivocally impaired when a low level of factor VII has been reached in the plasma, as measured by the Quick test. On the other hand, the serum from a coumarin-treated patient may give a poor generation of blood thromboplastin when the Quick test of the plasma is normal or near normal. This does not occur consistently, but in some instances when it does, the degree of impairment of blood thromboplastin is apparently as great, or at any rate as definite, as in other instances where low levels of factor VII are indicated by a Quick test of 11 sec or more above normal (fig. 6) It seems likely that a serum factor other than factor VII is affected by coumarin drugs, but variably from case to case and from time to time in the same way as factor VII itself is variably reduced by coumarin administration. This is presented as an interesting phenomenon, and no conclusions can as yet be drawn as to its practical importance in coumarin therapy. Impairment of intrinsic blood thromboplastin generation is probably fundamental to the therapeutic mode of action of coumarin drugs, but one major difficulty is our lack of knowledge of what degree of blood thromboplastin impairment is therapeutically significant. Our studies so far suggest that consistent and considerable impairment of intrinsic blood thromboplastin can only be relied on when the Quick test in the plasma is near or within the accepted therapeutic range, and this simple and convenient test remains the ne-

would be particularly valuable in outpatient treatment where day-to-day control was impracticable For this reason we suggest that further studies in suitable patients correlating factor VII levels with thromboplastin generation, thrombin generation and therapeutic results are required to throw more light on the mode of action of coumarin anticoagulants and control of therapy.

1 *Biggs, R*, *Douglas, A. S*, and *Macfarlane, R. G.* J Physiol. 119, 89 (1953). – 2 *Biggs, R*, and *Douglas, A S.* J. clin Path. 6, 1, 23 (1953). – 3. *Koller, F.* Communication to European Congress of Hæmatology, Amsterdam 1953.

Summary. The principal effect of the coumarin group of drugs is on factor VII though prothrombin is also affected in varying degree Evidence will be presented to support the thesis that the action on factor VII impairs blood thromboplastin generation and it is to this action that the therapeutic results are due. Coumarin drugs will also impair blood thromboplastin generation when no factor VII deficiency can be demonstrated. The evidence presented is showing that it may be due to an action on a hitherto unknown serum factor though action on Christmas factor cannot be definitely excluded at the present time

Zusammenfassung. Die Haupteinwirkung der Cumarin-Antikoagulantien erstreckt sich auf den Faktor VII, obwohl auch das Prothrombin in verschiedenem Grade beeinflußt wird. Es wird der Beweis dafür erbracht, daß diese Wirkung auf den Faktor VII die Thromboplastinbildung im Blut stört und daß die therapeutischen Resultate hierauf beruhen. Die Cuma

Mang

auf ei

Wirkung auf den «Christmas factor» zur Zeit nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Résumé. Les produits de la série des coumarines agissent principalement sur le facteur VII bien qu'ils affectent aussi la prothrombine à des degrés divers. A l'appui de cette thèse, il est démontré que l'action sur le facteur VII perturbe la formation de la thromboplastine sanguine et que les résultats thérapeutiques découlent de ce fait. Les anticoagulants coumariniques entravent aussi la formation de la thromboplastine du sang, quand aucune déficience en facteur VII ne peut être mise en évidence. Des faits sont présentés, montrant qu'il peut s'agir d'un effet sur un facteur sérique encore inconnu quoiqu'une action sur le facteur Christmas ne puisse pas être toutefois exclue en l'état de nos connaissances.

Discussion

M. Verstraete, Louvain (Belgique): 1. Confirmation de la diminution du facteur IX dans certains cas de dicoumarol-thérapie. 2. Rapport durée du traitement et diminution du facteur IX. 3. Rapport tolérance à l'héparine et diminution du facteur IX

Clinical Observations on the Use of the Hypoprothrombinemia-Inducing Agent Warfarin (Coumadin) Sodium

S. Shapiro

New York University, New York (U.S.A.)

It would be redundant, before this audience of experts, to dwell upon the clinical effectiveness of anticoagulant therapy. It is too well known to you that it is possible to prevent or to favorably alter thrombotic and thrombo-embolic phenomena by rendering the blood *hypocoagulable. The usefulness of heparin was clearly demonstrated by the Swedish and* Canadian workers who were the first to employ it in the clinic. To be sure, heparin had certain disadvantages and it was hoped after *Link* isolated the causative agent of the sweet clover disease that the new agent would obviate the difficulties The net result was that it was however, that the therapy could be improved upon because of shortcomings in the activity of bishydroxycoumarin; namely, that its effect upon the prothrombin time is apt to be uncertain in onset, duration and extent. As a consequence, other related drugs were introduced. I shall not belabour the well known but merely state that the newer preparations in current use have failed to exhibit advantages over dicumarol sufficient to displace the parent drug. For example, ethyl biscoumacetate which was heralded with the greatest enthusiasm when it was first used, has actually proved to be less suitable than dicumarol in the hands of critical workers. Among other disadvantages it requires multiple daily dosing and, as has been emphasized by *Griffith*, at least two estimations of prothrombin time each day for adequate control

A desirable agent should possess a high degree of therapeutic activity, should be completely and promptly absorbed, and exhibit predictable response with early onset of effectiveness and minimum hazard of hemorrhage, and without other adverse effects.

This report describes a new and more dependable hypoprothrombinemia-inducing drug for the therapy of thrombotic disorders The new preparation possesses the desirable characteristics.

Following isolation of dicumarol (R) *Link* and his students prepared and screened many

to the fact that the extension of prothrombin time observed in the various experimental animals with a given dose of warfarin was generally more reproduceable than that induced by dicumarol (R) and that it was readily reversed by menadione preparations and K_1 These facts in conjunction with greater potency and earlier onset of action of warfarin and absence of side-effects served as the basis for the suggestion made to me by *Link* that I make clinical trials in man Unpublished observations by me were dramatically confirmed by an accident reported by *Holmes* and *Love* of a patient who took large doses of warfarin in a suicide attempt on six successive days greatly in excess of the therapeutic dose now employed safely in man They confirmed that warfarin was qualitatively identical with dicumarol (R), that it was highly susceptible to counteraction by menadione and that it caused no adverse side effects Only bleeding followed the excessive dosage.

The foregoing encouraged me to make further studies in man. It was postulated that if warfarin, which is insoluble, could be prepared in a form suitable for parenteral administration it would be preferable to any of the drugs in current use, and more suitable than the oral form for a survey of its therapeutic potentialities. A factor which contributes to the inconstancy of effect of the orally administered drugs is variability of absorption from the digestive tract Parenteral injection eliminates this uncertainty

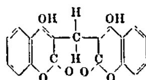
Warfarin was made available as the sodium salt. The preparation possesses the following characteristics

1. It is very soluble in water
2. It is effective intravenously, intramuscularly or orally.
3. It requires relatively small dosage for therapeutic effect
4. Initial prolongation of prothrombin time appears earlier than after dicumarol (R), tromexan (R), or cyclocumarol.
5. Its tendency to produce hemorrhage is less than after dicumarol (R), tromexan (R) or cyclocumarol
6. It yields a smooth extended curve of prolonged prothrombin time.
7. Its hypoprothrombinemic effect is readily counteracted by water-soluble menadione or by K_1.

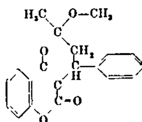
The structural formulae of warfarin, dicumarol (R), tromexan (R) and cyclocumarol are indicated in fig. 1. Warfarin is indicated as the sodium derivative Aqueous solutions of warfarin sodium buffered to pH 8 2 are stable

The aqueous solution used by me contains 75 mg in 2 ml solution suitable for intravenous or intramuscular use. For oral administration it is available in scored tablets of 25 mg each. I have employed the drug by all three routes. Absorption is effective by all three methods but I prefer the intravenous route both to initiate therapy and during the stages of active thrombosis or thrombo-embolism when it is imperative that the blood be rendered and continued hypocoagulable. After the acute process has abated the therapy can be maintained

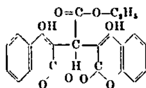
must be controlled by reliable and properly spaced estimations of prothrombin time. In the present study the *Link-Shapiro* modification of the Quick procedure was used. The thromboplastin employed was commercial simplastin (Warner-Chilcott).



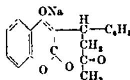
3,3'-methylene-bis(4-hydroxycoumarin)
(dicumarol)



2-methyl-2-methoxy-4-phenyl-5-oxodihydropyrano-(3,2-c)(1)-benzopyran(4-hydroxycoumarin)
(cyclocumarol), compound No. 63



3,3'-carboxymethylene-bis-(4-hydroxycoumarin) ethylester
(tromexan)



3-(α-acetonyl-benzyl)-4-hydroxycoumarin sodium
(warfarin sodium)

Fig 1.
Structural formulæ of warfarin (coumadin [R]) sodium and related 4-hydroxycoumarin compounds

Regardless of the route of administration used, it is my preference to give the doses intermittently, i.e., to administer each successive dose only after the prothrombin time begins to fall from the highest point on the prothrombin curve after the previous dose. Subsequent doses after the initial dose are in magnitude ⅔ of the first dose unless the prothrombin time has closely approximated normal in which case the initial dose is repeated. The mode of administration after therapeutic hypoprothrombinemia has been induced is a matter of choice although it is my practise to continue the medication by parenteral injection until evidences of active thrombosis have abated. The intermittent method generally requires

farin it is usually possible to forecast subsequent doses after the prothrombin time curve for a given patient has been observed

The drug is well tolerated and no side effects have been noted. Hemograms, liver function tests and repeated urine analyses have revealed no adverse side reactions. As is true of all anticoagulants, it is to be expected that warfarin may induce bleeding from ulcerated or necrotic tissue when the blood is rendered hypocoagulable. Before the therapy is undertaken the clinician must satisfy himself concerning such risks. In general, however, it has been noted that spontaneous bleeding, such as gross hematuria, has occurred less frequently with warfarin sodium than from dicumarol (R), tromexan (R) or cyclocumarol at therapeutic dosage levels.

Excessive hypoprothrombinemia with or without bleeding induced by warfarin sodium is highly susceptible to correction by water-soluble menadione or K_1 emulsion. An added advantage is that K_1 is effective in small doses and that it is not followed by continuation of prothrombin time at normal levels for many days even in spite of additional doses of

anticoagulant. On the contrary, the prothrombin time promptly becomes extended after it recedes to normal following K_1. The importance of this phenomenon in active thrombosis or thrombo-embolism is obvious

Discussion

Ever since the therapeutic efficacy of induced hypoprothrombinemia has been established the search has been for an agent with high predictability of response, less tendency to cause bleeding, and which produces a smooth curve of extended prothrombin time lasting for several days. These characteristics are exhibited by warfarin. The drug is simple to control, and with it the prolonged prothrombin time can be maintained within the therapeutically active range with less frequent employment of laboratory procedures. *Sterling Nichol*, who has also used the drug, has stated. "The proper maintenance dose of warfarin seems to be much more predictable than any other coumarin compound, so this drug may prove to be the safest of all coumarins" (fig 2).

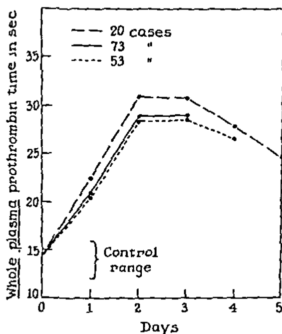


Fig. 2. Prothrombin response in 73 cases of thrombo-embolic disease given warfarin (coumadin)

The high order of predictability of response after warfarin sodium should place the management of thrombotic and thromboembolic disorders on a more certain plane than has prevailed up to the present time. The fact that warfarin sodium is effective at much lower

Since the objective of inducing hypoprothrombinemia is for its favorable influence upon thrombosis and embolism, it is essential not only to induce adequate hypoprothrombinemia

initially but also to continue hypocoagulability for the desired period of therapy. The susceptibility to further thrombosis in a patient who has already sustained a thrombotic episode can be overcome by inducing and continuing a state of hypocoagulability. While the doses given above are recommended, it must be borne in mind that each patient responds to a hypoprothrombinemia-inducing agent according to his own individual physiological characteristics. Fortunately the majority of persons react according to a pattern for warfarin, although there are some persons who hyper-react while others are relatively resistant. The therapy demands individualization of dosage. If this point of view had been more generally accepted, there would have been less cause for alarm from induced hemorrhage from any of these drugs.

Generally it is adequate to prolong the prothrombin time of the whole plasma to between 1½ and 2½ times normal, in seconds as determined by the one-stage procedure. Details for estimating the prothrombin time, properties of thromboplastin, etc., employed are beyond the scope of this paper. Suffice it to state, a normal of 15 seconds has been reliable in my hands although a few other workers prefer reagents that yield a clot in normal plasma in less than 15 seconds. In any event, constancy and reproduceability of the method employed are essential for serial estimations of the prothrombin time regardless of the normal standard and technic employed.

The accepted therapeutic range stated above is not infallible. Why some subjects rethrombose at high levels of hypoprothrombinemia is at present a subject for conjecture. When such events occur, of course, the clinician must reevaluate the problem in the framework of these phenomena including estimation of prothrombin time. Intravascular thrombosis represents the culmination of the interplay of a number of factors which may not be identical in every case and in which the state of the coagulability of the blood represents a common denominator

During the stages of active thrombosis or embolism I prefer to prolong the prothrombin time to the fullest therapeutic extent rather than to err on the side of inadequate dosage Physiologically this is sound and clinically it is safe, particularly with warfarin sodium because of its ready reversibility by vitamin K. Experience has shown the incidence of bleed-
as compared with
a constant thera-
or conjecture. Just
as thrombosis is a multifaceted reaction, so bleeding after overdosage is a reflection of a combination of changes of which hypocoagulability is only one Another and essential element is, for want of a better description, identified as the integrity of the vascular wall. That this is real and how it is influenced can be appreciated from later remarks in this paper. They indicate that continued maintenance of hypocoagulability may impair the vascular wall integrity which in turn may eventuate in hemorrhage whilst intermittent rise and fall of the level of coagulability permits the vascular wall to remain in a more normal state of integrity with avoidance of bleeding

The genesis of the intermittent method may be of interest as it relates observations in animals to use in man. *Link* showed me two groups of dogs being treated experimentally with dicumarol. One group was given the drug daily, the other group was given equivalent quantities at intermittent intervals

After a while spontaneous hemorrhage occurred in the first group but no bleeding occurred in the second series of dogs although the prothrombin time was substantially prolonged. These observations in dogs plus the experiences of farmers who found that those cattle ingesting spoiled sweet clover hay every day for many days contracted the hemor-

rhagic disease but those animals who received feed other than sweet clover hay intermittently did not manifest the hemorrhagic disorder gave me the clue to the dosage scheme which I established when I commenced to use dicumarol in man in 1940. Because of the relationship of these phenomena in dogs and cattle to those in man I designated this the intermittent method. The essentials of the intermittent method are a relatively large initial

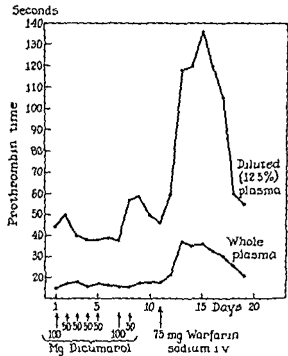


Fig 3 Failure of response after maintenance doses of dicumarol and typical response to intravenous dose of 1 mg/kg warfarin sodium Note plateau at therapeutic level.

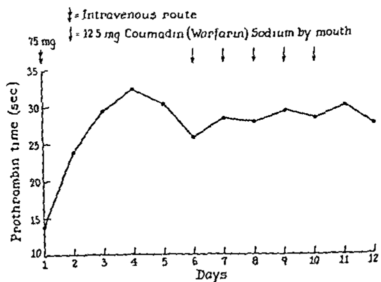


Fig. 4. Daily maintenance doses. Note constancy of response. Whole plasma prothrombin time. Initial prolongation of prothrombin time induced by intravenous dose.

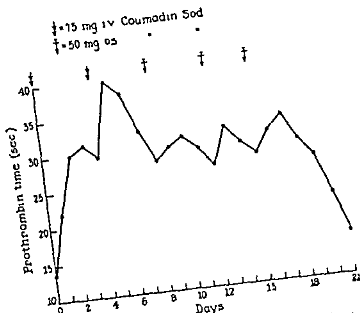


Fig 5. Oral therapy by intermittent doses after prolongation of prothrombin time had been initiated by intravenous route. Second intravenous dose was given before prothrombin time had receded after first dose. Note plateau at therapeutic level. Whole plasma prothrombin time shown.

dose and subsequent smaller doses after the prothrombin time has commenced to recede from the peak prolongation of the prothrombin time from the previous dose. Similar experiences have been noted by *Meyer* of University of Wisconsin, *Cosgriff* of Columbia University, using warfarin.

This scheme has made it possible to anticoagulate very sick patients for extended periods without serious hemorrhagic manifestations. This is in contrast to the so called maintenance method in which daily or almost daily doses are given to keep the prothrombin tim ... ly within a fixed therapeutic range The incidence of bleeding by this metho ... with the intermittent method. ... suited for intermittent

d

which is or

orders are most

the profession (fig. 3, 4 and 5).

... thrombinemia-inducing agent has been described. ... highly soluble in water its

Summ

It

s

o

of hypoprothrombinemia. It has

trials and advantages of the intermittent method for which warfarin sodium is especially suited are presented.

Coumadin (R) sodium ampuls and tablets were supplied by Dr. *S. M. Gordon*, Endo Products Inc., Richmond Hill, N. Y.

Zusammenfassung. Warfarin, ein neues, den Prothrombinspiegel senkendes Präparat wird beschrieben. Es kann oral verabreicht werden und, da sein Natriumderivat sehr gut wasser-

die anderen 4-Oxycumarin-Derivate. Es zeigt eine geringe Tendenz zur Bildung von Blutungen. Es besitzt keine störenden Nebenwirkungen. Blutungen sind eine Folge der Überdosierung und können mit Menadion oder Vitamin K_1 leicht beherrscht werden. Es erzeugt einen sehr konstanten Abfall des Prothrombinspiegels. Es bewirkt eine fast vorauszusagende Prothrombinreaktion. Die Merkmale und Vorzüge einer intermittierenden Anwendung, für die das Natriumsalz des Warfarins besonders geeignet ist, werden aufgezeigt.

Résumé. Description d'un nouveau médicament (warfarine) diminuant le taux de prothrombine. Il peut être administré per os, par voie intraveineuse ou intramusculaire, son sel de sodium étant hydrosoluble. Des doses relativement faibles suffisent à abaisser le taux de prothrombine et son action se manifeste plus rapidement que ce n'est le cas avec les autres dérivés de la 4-hydroxy-coumarine. La tendance aux hémorragies par surdosage est faible et peut être facilement corrigée à l'aide de vitamine K_1 ou de ménadione. On peut prévoir l'action de ce médicament, qui est sans effet secondaire, à l'avance. Sont décrits encore les caractéristiques et les avantages d'une méthode d'administration par intermittence représentant l'application de choix du sel de sodium de la warfarine.

Laboratory and Clinical Experiments with Various Anticoagulants

I. Action of some selected anticoagulants[1]

H. Dam, T. Geill, E. Lund and E Søndergaard

Old Peoples Town, Copenhagen, and Department of Biochemistry and Nutrition, Polytechnic Institute, Copenhagen (Denmark)

The purpose of the present studies was to examine the anticoagulant effect of certain dicumarol analogs with a view to their efficiency in therapy.

Materials and methods

The following anticoagulants were examined.

3,3'-methylene-bis-4-hydroxycoumarin, dicumarol,
2-p-chlor-phenyl-1,3-indanedione, G 25766,
3-(α-p-nitrophenyl-β-acetylethyl)-4-hydroxycoumarin, G 23350,
3-(1'-phenyl-propyl-)-4-oxycoumarin, Marcoumar "Roche".

As an introduction to clinical studies the effect of single doses of varying magnitude was tested in experiments with chicks

[1] 2nd part see p. 338.

The method described by *Owren* and *Aas* (3) as modified by *Aas* (1) was used for determination of the combined effect of prothrombin and proconvertin (the so-called P-P-method) in man. Prothrombin time determinations in chicks were made as described by *Dam*, *Kruse* and *Søndergaard* (2).

Results and discussion

The results are shown in the figures. Fig. 1 shows the prothrombin time in seconds as a function of the time in days after ingestion of single doses of the various anticoagulants to chicks. Tromexan has been included for comparison. G 25766 gave a marked but short effect. G 23350 gave a less marked but rather prolonged effect. Marcoumar acted apparently similarly to dicumarol, but seemed to be active in lower doses. Of the substances tested tromexan had the least effect.

Fig. 2 shows the effect of single doses in man. The diagrams show that in man G 25766 and G 23350 do not behave in the same way as in chicks G 25766 had an effect of much longer duration than in chicks, whereas the effect of G 23350 was of shorter duration. The doses of the two G substances chosen for experiments with patients were such as to obtain P-P values within the therapeutic range (10–30%) in one or two days. The dose of

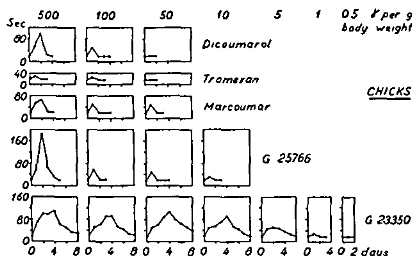


Fig. 1. Effects of varied doses of some anticoagulants in chicks. Abscissæ days after single dose of anticoagulant. Ordinates prothrombin time in seconds.

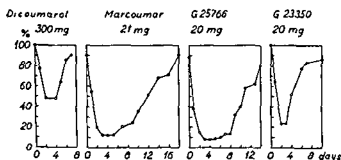
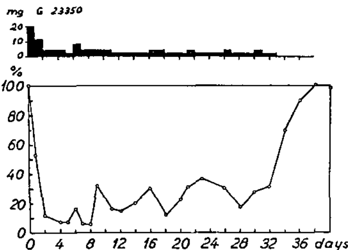


Fig. 2 Effects of single doses of various anticoagulants in man. Abscissæ: days after single dose of anticoagulant. Ordinates. prothrombin-proconvertin concentration (P-P-value) in % of normal.



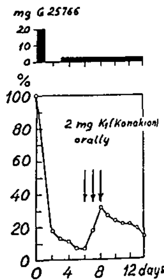


Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 3 Continued treatment with G 23350 Abscissæ, days after first dose of G 23350. Ordinates prothrombin-proconvertin concentration (P-P-value) in % of normal.

Fig 4. Treatment with G 25766 Abscissæ days after first dose of G 25766. Ordinates: prothrombin proconvertin concentration (P-P-value) in % of normal.

marcoumar was that which is recommended by the manufacturer. With marcoumar the effect could be obtained with smaller doses than with dicumarol. The effect of marcoumar was apparently similar to that of G 25766. With the two G substances as well as with marcoumar a therapeutic effect could be obtained with smaller doses than with dicumarol

Continued anticoagulant treatment was carried out with dicumarol, marcoumar, G 25766 and G 23350 *Dam*, *Geill*, *Lund* and *Søndergaard* show in part 2 of this paper (see p. 339, fig. 1), the curve for the well-known action of dicumarol. Fig. 3 shows a fluctuation within the therapeutic range obtained by means of G 23350. This curve resembles that obtained with dicumarol. In fig. 2, part 2 of this paper (see p. 340), *Dam*, *Geill*, *Lund* and

The initial dose for dicumarol was 200–300 mg. For the other three substances the initial dose was about 20 mg. The maintenance dose varied with the individual response.

It is our impression that with marcoumar and G 25766 it is easier to adjust the P-P-

This work has been aided by a grant from Statens almindelige Videnskabsfond. – G 25766 and G 23350 were kindly furnished by J. R. Geigy AG., Basle, Marcoumar by F. Hoffmann-La Roche & Co, AG. Basle (Switzerland).

1. *Aas, K.:* Prokonvertin og konvertin. Diss. Oslo 1952, p. 29. – 2. *Dam, H., Kruse, I.*, and *Sønder-gaard, E.:* Acta physiol. scand. 22, 238 (1951). – 3. *Owren, P. A.*, and *Aas, K.:* Scand. J. clin. Lab. Invest. 3, 201 (1951).

Summary. The following anticoagulants were examined:
Dicumarol, 2-p-chlor-phenyl-1,3-indanedione (G 25766), 3-(α-p-nitrophenyl-β-acetyl-ethyl)-4-hydroxycoumarin (G 23350), marcoumar.
1. Effect and duration of single doses in chicks.
2. Clinical experiments with single doses and continuous administration.
G 25766 gave a marked but short anticoagulant effect in chicks, whereas in man the effect was of much longer duration.
G 23350 gave a less marked, but rather prolonged anticoagulant effect in chicks, whereas in man the effect was of shorter duration.
Marcoumar acted approximately similarly to dicumarol in chicks when given in the same amounts. In man the effect of marcoumar could be obtained by much smaller doses than dicumarol, and the effect was more sustained.

Zusammenfassung. Folgende Antikoagulantien wurden untersucht:
Dicumarol, 2-p-Chlorphenyl-1,3-indandion (G 25766), 3-(α-p-Nitrophenyl-β-acetyläthyl)-4-oxycumarin (G 23350), Marcoumar
1. Stärke und Dauer der Wirkung einzelner Dosen bei Hühnern.
2. Klinische Versuche mit einzelnen Dosen und bei kontinuierlicher Verabreichung.
G 25766 ergab einen deutlichen, aber kurzen gerinnungshemmenden Effekt bei Hühnern, während die Wirkung beim Menschen bedeutend länger dauerte.
G 23350 zeigte eine weniger starke, dafür wesentlich längere Wirkung bei Hühnern, beim Menschen dagegen hielt die Wirkung weniger lang an.
Marcoumar hatte ungefähr dieselbe Wirkung bei Hühnern wie Dicumarol, wenn es in gleichen Mengen verabreicht wurde. Beim Menschen konnte mit Marcoumar mit viel kleineren Dosen als mit Dicumarol eine Wirkung erzielt werden, auch hielt die Wirkung länger an.

Résumé. Les préparations anticoagulantes examinées par les auteurs sont le dicoumarol, la 2-p-chloro-phényl-1,3-indane-dione (G 25766), la 3-(α-p-nitrophényl-β-acétyl-éthyl)-4-oxycoumarine (G 23350) et le marcoumar.
1. Effet et durée d'action de doses simples chez le poulet
2. Expériences cliniques avec des doses simples et par administration prolongée des préparations.
Le G 25766 a donné chez le poulet un effet anticoagulant prononcé, mais de courte durée. Chez l'homme, l'effet anticoagulant a été beaucoup plus long.
Le G 23350 a donné chez le poulet un effet anticoagulant moins marqué, mais assez prolongé. Chez l'homme, l'effet fut plus court
À dosage équivalent, le marcoumar a, chez le poulet, une action semblable à celle du dicoumarol. Chez l'homme, on obtient un effet anticoagulant avec des doses de marcoumar passablement inférieures aux doses de dicoumarol, son action est aussi nettement plus soutenue.

On the Rationale of Thrombosis Therapy by the Use of the True Anticoagulant Heparin and the Hemorrhagic Agents Dicumarol, Tromexan and Phenylindanedione[1]

(Exhibition)

A. L Copley

Research Laboratories, International Children's Centre, Paris (France)

The two concepts on which present-day thrombosis therapy is based, viz. any hemorrhagic agent inducing a coagulation disturbance is an anticoagulant, and any anticoagulant is antithrombotic, can no longer be maintained because of recent experimental findings. These necessitated also a ...finition of blo... ...ting in all its possible occurrences (1). Our findings led to th... ...oagulation which was designated as the ... ...lood coagulation is well know... tion was a phase which differed qualitativ... ...d to the classical concepts of two major coagulation processes, ...on phase and 2. the fibrin precipitation phase, a third or plasma gelation phase. ... ...ti-coagulants, like heparin, inhibit the gelation phase both in vitro and in vivo (2 c).

The gelation phase can be easily detected in employing the blood-saline coagulation time (BSC) test (3, 4). This method does not replace tests for prothrombin time, heparin assay, fibrinogen content, the new factors proposed by *Owren*, *Seegers*, and other investigators, but gives a more adequate index of blood coagulability than the estimation of any one single coagulation factor alone

The coagulation time of native blood has not been considered as a significant index for blood coagulability, since the introduction of prothrombin time determinations. This is due mainly to the many external factors which enter into the coagulation time of 100% native blood and cannot be c... ...nly with the exception of studies on hemophilic and heparinized bloo... ...employed. The introduction by *Copley* and *Houl...* ...ysiological saline for estimating blo... tion times.

The BSC test has been slightly modified from the procedure previously de... ...o cm³ of blood were always discarded because of possible admixture of tissue juice. Blood samp... ...h for prothrombin times and BSC times were secured by attaching a second syringe to the 22 gauge needle. For the BSC test about 3 cm³ of blood were emptied into a 50 ml beaker, after removal of the needle, by placing the tip of the syringe against the glass wall in order to avoid bubble formation. All blood sample... ...bits were secured by intracardial puncture

A 2 ml Mo... ...of which was cut off to allow a free flow of blood, was used to place 1 cm... ...cm³ of blood into a second tube containing 1 cm³ 0 9% ... ...ach of which contained 1 cm³ 0.9% NaCl by ... ...odified pipette. The following blood concentrations in % ... ...and 3.125. Pyrex test tubes of 10×120 mm, and a constant temperature of ... ...d. The appearance of a gel was always chosen as the end-point for the blood-saline coagulation ti...

---

[1] Most of these studies were performed from 1949 to 1952 at New York Medical College, New York, N.Y., and Marine Biological Laboratory, Woods Hole, Mass., and aided in part by the Office of Naval Research, United States Department of the Navy, under Contract No. N7onr-40102.

The buffering capacity of the blood was found to be constant even in concentrations of 3.125% blood in saline. The latter ranged from pH 7.37 to 7.40, thus showing that no significant changes in pH exist which could possibly affect blood gelation.

Normocoagulability is present, when the coagulation times of 100, 50 and 25% blood concentrations are close and within normal limits, whereas that of the 12.5% sample is prolonged. Hypercoagulability is indicated, when all four concentrations show similar and short coagulation times. Hypocoagulability is manifest, when the 25 or 50% concentrations exhibit prolonged coagulation times, although the 100% blood sample has a normal coagulation time.

Fig. 1 shows a frequency distribution of 59 BSC tests in 48 normal rabbits. The blood was diluted serially up to 64 times with physiological saline. One animal showed a coagulation

dogs, previously reported (3 b), were exhibited for comparison.

In the course of comparative studies of the BSC test and the prothrombin time test of Link, a modification of Quick's one-stage method, previous to and following treatment of rabbits with hemorrhagic agents, it was discovered that a wide discrepancy may exist between the coagulability of native blood and prothrombin activity. For prothrombin time determinations the commercial thromboplastin "Chilcott", kindly supplied by Dr. *L. Kroc*, was used.

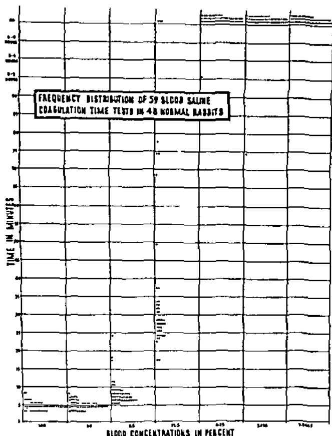


Fig. 1.

The hemorrhagic agents administered orally were dicumarol, tromexan and phenylindanedione.

Dicumarol, ranging from 5 to 50 mg/kg and 25 to 50 mg tromexan were given to 63 and 52 rabbits, respectively, in capsules (gelatin No 5' ... losages. Phenylindanedione was administered in a series of 21 rabbits. The daily dosage ... 100 mg/kg, which was given for several days in two doses 35 mg/kg in the ...

Table 1

Comparison of prothrombin times (Link) and blood-saline coagulation times previous and following the oral administration of dicumarol, tromexan, and phenylindanedione in rabbits

				Prothrombin times in sec.		Blood-saline coagulation times in min.					
no.						Blood concentration in %					
				100	12.5	100	50	25	12 5	6 25	3.125
II-19	Dicumarol	5	0	11.7	29.1	3 5	3.0	4.5	25 0	00	00
			13 h	19.0	37.8	3.0	3.0	11.0	22.0	00	00
			16 h	19 6	38 1	3 0	3 0	4 5	11.0	27.0	35 0
			58 h	110 3	291 0	4 5	4.5	9.5	00	00	00
II-117	Dicumarol	5	48 h	55.7	107 4	2 0	2.0	3 0	4.5	5 0	9 0
II-25	Dicumarol	25	60 h	119 3	209.0	4.5	6 0	36 0	00	00	00
II-32	Tromexan	25	0	12.3	19.1	2.5	2.5	4.5	19.0	00	00
			12 h	21 7	33 6	2.5	2.5	3.5	5.0	6.0	6 5
			15 h	25 0	36 4	2 0	2.0	2.5	3 0	3.5	5.0
II-40	Tromexan	50	0	12 7	22 1	2 5	2 0	3 0	5.5	34 0	38 0
			13 h	20 6	39.2	2 5	3 0	3 5	5 0	12 0	26.0
H-4	Phenylindanedione	100	1 d	20 2	43 9	4 5	4.0	6.0	8.5	14 0	29 0
		100	5 d*	23 6	57 3	11 5	16.0	50 0	00	00	00
G-4	Phenylindanedione	100	2 d*	20 0	49.6	6 0	4 5	8.5	55.0	00	00
H-11	Phenylindanedione	100	4 d*	29 1	68 5	110 0	35 0	00	00	00	00

00 = Not coagulated after 6 hours * = Repeated daily dose

Table 1 lists compar... findings of prothrombin times and BSC tests in 8 animals, three of which were treated ... ntrol sample (0 hour) of rabbit II-19 shows normal coagulability. This ... in the 13 hour sample (the 25% concentration has a coagulation time ... pared to 3 minutes in the 100 and 50% concentrations). The 58 hour sample also shows a ...ght hypocoagulability. Hypercoagulability is present in the 16 hour sample. Otherwise, this rabbit shows normal blood coagulability with markedly increased prothrombin times In rabbit II-117 the incongruence of marked hypercoagulability and marked prolongation of prothrombin times becomes especially manifest. In rabbit II-25, there is hypocoagulability in the 60 hour sample, manifested in the 25% blood concentration

The effect of tromexan on blood coagulability is shown in 2 animals. In rabbit II-32 marked hypercoagulability occurs after 12 and 15 hours, although prothrombin times are prolonged. In rabbit II-40 which in the control (0 hour) shows a hypercoagulable blood, hypercoagulability is present also in the 13 hour sample, where prothrombin times are prolonged.

Other findings, in a large number of animals treated with dicumarol or tromexan, show that the blood coagulability, as measured by the BSC test, can be markedly decreased with a concurrent normal or prolonged prothrombin time of 100 and 12.5% plasma concentrations. Conversely, hypercoagulability of native blood was found with markedly prolonged prothrombin times in both above-mentioned plasma concentrations.

Table 1 lists also findings of 3 animals, treated with phenylindanedione. In rabbit H-4

simultaneous hypoprothrombinemia. All other blood samples ...

and hypoprothrombinemia. These preliminary studies involve fewer animals than employed with the other two hypoprothrombinemia inducing agents, and therefore do not fully permit an evaluation of the anticoagulant effect of phenylindanedione. However, it appears that this hemorrhagic agent tends to produce hypocoagulability more frequently than is the case with dicumarol and tromexan.

Autopsy findings obtained immediately after death exhibited in 6 rabbits treated with dicumarol and in 2 animals treated with tromexan intracardial thrombi which were well adherent to the auricles and usually to the right ventricle. In most of these animals coagula-

the gelation phase of blood coagulation

produced by several means, does not affect the gelation phase (6). Although no doubts are cast on beneficial effects of certain hypoprothrombinemia inducing agents as thrombosis therapeutics, *their favourable action is merely empirical and needs to be explained by new* experimental approaches.

Platelet agglutination observed in the capillary bed of hamsters treated with heparin (1) gave further evidence that heparin actually promotes, rather than inhibits, the agglutination of platelets. Heparin is therefore not an ideal antithrombotic substance. However, platelet *agglutination thrombi or emboli produced by the use of heparin, because of their* small size, may be clinically of less importance than the coagulation thrombi that heparin counteracts. Thus it appears still practical to use heparin in clinical manifestations of thrombosis

In thrombotic conditions for which platelet or other cellular thrombi are mainly responsible, anticoagulants which do not inhibit blood cellular clotting or agglutination may be of no therapeutic value.

1. *Copley, A. L.* Proc. int. Conf Thrombosis a. Embolism, Basle 1954, p. 452. – 2. *Copley, A. L.* a) Ann. N. Y. Acad. Sci. 49, 500 (1948, b) Abstr. Communic. 18. int. Physiol. Congr., Copenhagen 1950, p. 165, c) Fed. Proc 10, 29 (1951). – 3 *Copley, A. L.*, und *Houlihan, R. B.* a) Science 100, 505 (1944), b) Rev. Hémat. 7, 96 (1952) – 4. *Copley, A. L.* Science 101, 436 (1945). – 5. *Copley, A. L.*, and *Wenl, E. J.* Amer J. Physiol. 171, 716 (1952) – 6 *Copley, A L.* a) Résumés Communic., 2. Congr. int Biochim. Paris, juillet 1952, p 411, b) To be published; c) J Colloid Sci. 7, 323 (1952).

Summary. The *two concepts on which present-day thrombosis therapy is based,* viz. hemorrhagic agents inducing a coagulation disturbance are anticoagulants, and anticoagulants are antithrombotic, can no longer be maintained because of recent experimental findings. True anticoagulants, like heparin, inhibit the third or gelation phase of blood coagulation. Dicumarol, tromexan, and phenylindanedione did not always produce anticoagulant effects, tested by blood-saline coagulation times, in rabbits. Dicumarol often exhibited, in spite of marked hypoprothrombinemia, normocoagulability and hyper-

coagulability, sometimes associated with cardiac thrombosis. Thus, a prothrombinopenic agent is not necessarily an anticoagulant and, paradoxically, may not prevent coagulation thrombosis. Heparin and the above other hemorrhagic agents produce platelet agglutination thrombi and emboli and therefore are not truly antithrombotic. Although no doubts are cast on beneficial effects of certain prothrombinopenic agents and of heparin as thrombosis therapeutics, their favourable action is merely empirical and needs to be explained scientifically by new experimental approaches.

Zusammenfassung. Die beiden Auffassungen, auf welchen heute die Behandlung der Thrombose aufgebaut ist – nämlich, daß blutungsfordernde Mittel, die zu Gerinnungsstörungen führen, Anticoagulantia, und Anticoagulantia Antithrombotica sind – können auf Grund neuester Forschungsergebnisse nicht mehr aufrecht erhalten werden. Echte Antikoagulantien, wie das Heparin, hemmen die dritte oder Gelierungsphase der Blutgerinnung. Dicumarol, Tromexan und Phenylindandion ergaben beim Kaninchen nicht immer antikoagulierende Wirkungen, wie es Messungen der Koagulationszeiten von Blut-Salz-Lösungen zeigten. Dicumarol zeigte oft, trotz deutlicher Hypoprothrombinämie, Normokoagulation und Hyperkoagulation, manchmal zusammen mit kardialer Thrombose. Ein Prothrombinop ... cht unbedingt ein Anticoagulans Paradoxerweise kann es gelegentlich e ... hüten. Heparin und die oben erwähnten blutungsfordernden Mittel ... agglutination Thromben und Emboli und sind daher keine wahren Antithrombotica. ... uch über die günstigen Auswirkungen gewisser Prothrombinopenica und des Heparins in der Behandlung der Thrombosen keine Zweifel bestehen, so ist doch deren günstige Wirkung rein empirisch und bedarf einer wissenschaftlichen Abklärung durch neue experimentelle Nachforschungen.

Résumé. A la lumière de récentes découvertes expérimentales il n'est pas possible de garder plus longtemps les deux idées sur lesquelles est basée la thérapie antithrombosique, à savoir: les agents hémorragiques provoquant un trouble de la coagulation sont des anticoagulants et les anticoagulants sont antithrombosiques. Les vrais anticoagulants comme l'héparine inhibent la troisième phase de la coagulation sanguine ou phase de gélification. Le dicoumarol, le tromexan et la phényl-indanedione (contrôlés chez le lapin par la méthode du temps de coagulation du sang en solution saline) n'ont pas toujours eu des effets anticoagulants. Le dicoumarol a souvent montré, en dépit d'une hypoprothrombinémie marquée, une normocoagulabilité et une hypercoagulabilité parfois associées à une thrombose cardiaque. Ainsi, un agent prothrombinopénique n'est pas nécessairement un anticoagulant et, paradoxalement, ne peut pas prévenir la thrombose par coagulation. L'héparine et les autres agents ci-dessus produisent des thrombi et des emboli par agglutination plaquettaire et, par conséquent, ne sont pas de vrais antithrombosiques. Bien que nous ne doutions pas des effets bienfaisants de certaines substances prothrombinopéniques et de l'héparine en tant qu'agents thérapeutiques de la thrombose, nous constatons que leur action favorable est purement empirique, elle doit être expliquée scientifiquement par de nouvelles recherches expérimentales.

Clinical Activity of a Series of 2,2-Bis-(4-Hydroxy-Coumarinyl-3)-Ethanol Ethers

E. Dekker and J. Groen

Second Medical Service of the Wilhelmina-Gasthuis, Amsterdam (Netherlands)
Physician-in-chief: J. Groen, M. D.

De Jongh and *Kok* (1) have recently studied the anticoagulant activity in rabbits and the toxicity in rats of a new series of oxycoumarin derivatives, the 2,2-bis-(4-hydroxy-coumarinyl-3)-ethanol ethers. In this paper we like to present some clinical results with five of these compounds. Table 1 shows the structural formula and the side chains of the compounds investigated.

Table 1

No of compound	Side chain
Ph. 137	$R = CH_2OCH_3$
Ph. 89	$R = CH_2OC_2H_5$
Ph 139	$R = CH_2OCH_2CH_2CH_3$
Ph. 140	$R = CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_3$
Ph. 143	$R = CH_2OCH_2C_6H_5$

The substances were given to 44 patients Table 2 shows the clinical indications for anticoagulant therapy in these cases

Table 2

Indication	No of cases
Myocardial infarction . .	16
Thrombosis of the femoral veins .	12
Pulmonary infarction* . . .	9
Heart dilatation with failure and/or auricular fibrillation	5
Thrombosis of axillary vein	1
Arteriosclerotic obstruction of the femoral arteries	1
Total	44

* In 4 cases probably secondary to femoral thrombosis

Our object in this study was to answer three main questions:

1 Are these compounds active as anticoagulants in the human as they are in the rabbit?

2. Is there any relation between structural formula and anticoagulant activity?

3. Can these substances be used with advantage in the routine anticoagulant therapy of thrombo-embolic disorders?

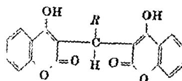
For the purpose of "screening" the compounds we have adopted the simple "bedside method" of so-called prothrombin time determination Human brain suspension was used

as a source of thrombokinase, the activity of which was controlled daily by a parallel determination with the blood of an untreated person.

The drugs were administered orally in tablets, weighing 25 or 50 mg each, divided over two or three occasionally four doses per 24 hours. The dosage was regulated so that the prothrombin time was prolonged about three (two to four) times the control value. The dosage required to obtain this effect for a number of days in succession was taken as the maintenance dose.

Results. All compounds prolonged the prothrombin time values and therefore can be considered as anticoagulants for man.

Table 3



No. of compound	Side chain	Maintenance dose
Ph. 137	$R = CH_2OCH_3$	200 mg
Ph 89	$R = CH_2OC_2H_5$	160 mg
Ph 139	$R = CH_2OCH_2CH_2CH_3$	220 mg
Ph. 140	$R = CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_3$	260 mg
Ph. 143	$R = CH_2OCH_2C_6H_5$	260 mg

Table 3 shows the average maintenance dose of these five new anticoagulants. For the methyl ether this was 200 mg daily determined in 10 patients, for the ethyl ether 160 mg in 7 patients, for the propyl ether 220 mg in 13 patients, for the butyl ether 260 mg in 9 patients, for the aromatic ether 260 mg in 7 patients. There is apparently an increase in average maintenance dose with increasing length of the side chain. The magnitude of this increase is of the order as could be expected from the increase in molecular weight. This is in contrast to the findings of *De Jongh* and *Kok* who in the rabbit found the aromatic ether of very low anticoagulant activity.

Our screening method of prothrombin time determination did not allow a very accurate investigation of the time interval between the institution of the treatment and the point at which a therapeutic level of the prothrombin time was obtained. On the average this latent period was one or two days On suspending treatment the time before the prothrombin time level returned to normal was between 1 and 2 days, although in some patients this after-effect persisted longer. A more accurate investigation on this point is desirable.

The clinical results were favourable. During therapy there was no progression of thrombophlebitis in any of the cases. In all cases except one there occurred no embolic phenomena either. The one exception was a pulmonary embolism occurring on the first day of treatment when the prothrombin time had not yet reached the desired level. Three patients died, but there was no reason to ascribe the fatal outcome to anticoagulant therapy or its failure. Two of these patients died of progressive heart failure, the third of his myocardial infarction one day after admission. None of these patients showed symptoms or signs of embolism. There were no hæmorrhages in this series. In some cases a few erythrocytes were occasionally seen in the urinary sediment; macroscopic hæmaturia was never observed. No gastric disturbances, nausea or diarrhœa possibly caused by the drugs, were observed in this series.

We may conclude therefore that the 2,2-bis-(4-hydroxy-coumarinyl-3)-ethanol ethers are on the same level of clinical usefulness as the coumarin derivatives already in common use. These substances seem to deserve a trial on a wider scale.

1. *de Jongh, D. K.*, and *Kok, J.* · Arch. int. Pharmacodyn. 94, 470 (1953).

Summary. The authors report on the clinical trial of a series of new anticoagulants, 2,2-bis-(4-hydroxy-coumarinyl-3)-ethanol ethers with variable length of the ether group. All substances prolonged the prothrombin time and influenced the clinical course of thrombo-embolic disease in a similar way as the known members of the oxy-coumarin series. No serious signs of toxicity were observed in this limited series of cases. It appeared that the activity diminished with increasing size of the ether group. The impression was obtained that these new substances are on the same level of clinical usefulness as the anticoagulants which are in common use at present.

Zusammenfassung. Die Autoren berichten uber ihre Ergebnisse mit neuen Antikoagulantien, nämlich 2,2-Bis-(4-hydroxy-cumarinyl-3)-äthanol-äthern mit verschiedener Länge der Äthergruppe. Alle untersuchten Substanzen verlängerten die Prothrombinzeit und beeinflußten den klinischen Verlauf thromboembolischer Prozesse in einer ähnlichen Weise wie die schon bekannten Verbindungen der Oxycumarinreihe. Irgendwelche ernstliche toxische Schädigungen wurden nicht beobachtet. Es zeigte sich, daß die Stärke der Wirkung mit zunehmender Länge der Seitenkette abnimmt. Die neuen Substanzen besitzen dieselbe klinische Brauchbarkeit wie die bereits bekannten Antikoagulantien.

Résumé. Les auteurs ont procédé à l'étude comparative du pouvoir anticoagulant des éthers méthylique, éthylique, propylique, butylique et benzylique du 2,2-bis-(4-hydroxy-coumarinyl-3)-éthanol. Les essais se firent sur des malades présentant des symptômes thrombo-emboliques. On constata un pouvoir anticoagulant plus fort pour les dérivés aliphatiques que pour le dérivé benzylique. Ces substances paraissent avoir une valeur clinique absolument comparable à celle des anticoagulants actuellement en usage.

Hypoprothrombinemic Activity of New Coumarin and Indanedione Compounds

E. Gori and L. Molteni

Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, University of Milan (Italy)
Director Prof. E. Trabucchi

In the search for hypoprothrombinemic agents suitable to clinical purposes, a series of new coumarin and indanedione derivatives has been synthesized and examined for potency and duration of action in relation to their structure.

Method. The screening procedure was carried out on male adult rabbits, of inbreed strain, weighing [illegible] vals, each dose level being tested on three or five animals.

T ... ticoagulat
did ...
bra ...
72 ...

The ch... tween the prothrombin time ... time tested on the same animals before the ... of the same animal on successive days were averaged. At last, the ... tested were averaged. It was possible to plot a linear relationship between the four-day ... ference and log. graded doses of some drug tested.

Results. Space does not permit a listing of structures and activities of all doses of all compounds *studied.* Table 1 and 2 present the structure of the most active compounds and summarize their prothrombinopenic *potency,* listing the average response of rabbits to a sin... The entire acute response scatter curves *for* these compounds at this do...

The ...
(... hoxy D-4 and ... f activity as D-1 (ethyl bis ...

The ... maximum hypoprothrombinemia is the same with D-4 and ... D-5.

Table 1

Evaluation of coumarin compounds as *oral* hypoprothrombinemic agents. Average response *to* a single dose in rabbits (10^{-4} M/kg)

Code no.	Structural formulas	Mean change in prothrombin time* (sec) for 4 days
D-1	$COO-C_2H_5$; OH, OH; CH; O, O, O, O	4,6±1,7
D-4	$CH_2-CH_2-S-CH_3$; OH, OH; CH; O, O, O, O	5,1±1,0
D-5	OH; $CH-CH_2-CO-C(CH_3)_3$; O, O	4,5±1,4

* Mean values ± S.E. in 5 rabbits. – The change was calculated as the difference between the prothrombin time 24, 48, 72, 96 hours after administration *of the* drug and the normal prothrombin time of same *animal.* – The change of prothrombin time of same animal on successive *days* was averaged. – At last, these four days mean changes of the plasma of the 5 rabbits tested were averaged and tabulated.

Table 2

Evaluation of indanedione compounds as oral hypoprothrombinemic agents. Average response to a single dose in rabbits (10^{-3} M/kg).

Code no	Structural formulas	Mean change in prothrombin time* (sec.) for 4 days
I-1	OH; A; O	$5{,}0 \pm 2{,}8$
I-5	OH; C_5H_{11}; O	$2{,}4 \pm 1{,}4$
I-8	OH; $CH-CH_2-CO-CH_3$; O	$3{,}1 \pm 1{,}7$
I-9	OH; $CH-CH_2-CO-C(CH_3)_2-CH_3$; O	$12{,}8 \pm 1{,}2$

* See table 1

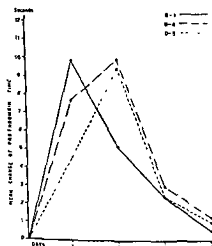


Fig. 1. Response of rabbits to a single oral dose (1×10^{-4} M/kg) of coumarin derivatives

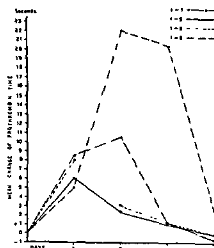


Fig. 2. Response of rabbits to a single dose (1×10^{-3} M/kg) of indanedione derivatives.

Only with D-4 the peak is maintained for 48 hours.

The return to normal prothrombin level appears to be less rapid with D-1 than with D-4 and D-5.

The indanedione derivatives are less active than the coumarin derivatives.

On a molar basis, the relative order of effectiveness of indanedione derivatives is as follows: I-9 > I-1 (or phenylindanedione) > I-8 > I-5.

The peak is attained within 24 hours with I-5 and I-8, within 48 hours with I-1 and I-9, longer induction periods appear to be empirically related to more intense hypoprothrombinemia established.

Normal prothrombin levels are rapidly reattained with all indanedione compounds.

Examination of the representatives in table 1 and 2 and of the other compounds in the series, does not allow to establish a clearly defined structure-activity relationship; however, it is possible to draw these interesting conclusions:

The substitution of one hydrogen of methylene bridge by the specific radical of methionine, confers to bishydroxycoumarin a hypoprothrombinemic activity (cf. D-4) comparable to the ethyl biscoumacetate one.

The introduction of β-phenyl-β-pivalylethyl group on 4-hydroxycoumarin and on 1,3-indanedione consistently increases potency (cf. D-5 and I-9), the effect being dependent chiefly on the presence of methyl groups (cf. I-8).

Also the introduction of aliphatic groups (cf. I-5) upon 1,3-indanedione, convert inert compound to active derivative.

Discussion. The essential feature of anticoagulant drug is the ability to maintain an optimal and steady level of prothrombin for unlimited periods by the use of daily doses.

At first, ethyl biscoumacetate has been recommended for this purpose, because of its rapid metabolic biotransformation; in recent years more satisfactory results have been reported with new coumarin and indanedione derivatives, which have a much more potent and a much more durable action than dicumarol, but therefore they are also potentially dangerous.

Nevertheless, a predictable control of induced hypoprothrombinemia may perhaps be expected from using any drug, also poor in activity, which will be metabolized at a rate slow enough to assure its constant plasma level, and, consequently, a constant prothrombin level.

From this standpoint, only two of the compounds tested (D-4, I-9) evidenced a favourable prothrombin response and, consequently, they were deemed worthy of extensive pharmacologic and toxicologic studies.

Preliminary clinical results obtained with D-4 provide confirmation of experimental findings.

1. *Bruce, M. H.*, and *Parkes, A. S.* J. Hyg. (Lond.) 44, 501 (1946). – 2. *Bredu, R.* Teoria e metodologia nello studio della coagulazione del sangue. C. E. A., Milano 1947.

Summary. New dicumarol derivatives have been synthesized by replacing one atom of hydrogen of the methylene bridge by different radicals, new derivatives of indanedione have been formed by the introduction of different radicals in different positions of the molecule. Each synthesized product has been studied for its capacity to induce a reduction of the prothrombin level in the blood for several days, after oral administration of different doses to rabbits.

Zusammenfassung. Es sind neue Dicumarolderivate synthetisiert worden, indem man ein Wasserstoffatom der Methylenbrucke durch verschiedene Radikale ersetzte, und auch neue Indandionderivate durch Einfuhrung verschiedener Substituenten in verschiedenen Stellungen des Indandionmolekuls. Nach Verabreichung verschiedener oraler Dosen beim

Kaninchen wurde von jedem synthetisierten Präparat die Fähigkeit bestimmt, für mehrere Tage einen Abfall des Prothrombinspiegels im Blut zu bewirken.

Résumé. De nouveaux dérivés du dicoumarol ont été synthétisés par substitution de différents radicaux à un atome d'hydrogène du pont méthylénique ainsi que de nouveaux dérivés de l'indanedione par insertion de divers radicaux à différents endroits de la formule de l'indanedione. Nous avons déterminé pour chaque produit synthétisé sa faculté d'induire *une baisse de la prothrombinémie pendant de nombreux jours après l'administration orale* de doses différentes chez le lapin.

Some Further Pharmacological Observations on 1-Methoxy-2,2-bis-(4-hydroxycoumarinyl-3)-ethane

D. K. de Jongh and K. Kok

Pharmacological Laboratory, N.V. Amsterdamsche Chininefabriek, Amsterdam (Holland)

In previous communications the synthesis (1) and pharmacology (2) of a series of 2,2-bis-(4-hydroxycoumarinyl-3)-ethanol ethers were described. Because preliminary clinical investigations (3) with these compounds showed promising results, some further experiments were carried out with the methyl derivative (Ph 137). This compound was compared with ethyl-biscoumacetate, firstly as regards the efficiency of vitamin K_1 as an antagonist and secondly as regards chronic toxicity.

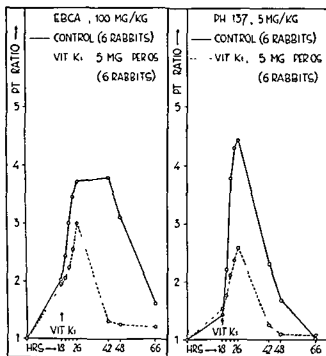


Fig. 1. Effect of intravenous injection of 5 mg vitamin K_1 on anticoagulant action of ethyl-biscoumacetate and Ph. 137 in rabbits.

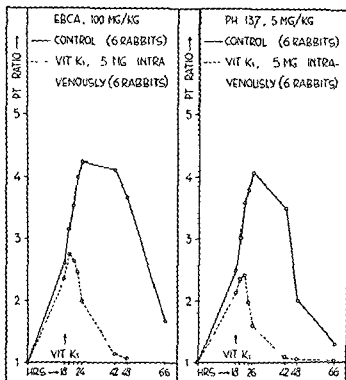


Fig. 2. Effect of oral administration of 5 mg vitamin K_1 on anticoagulant action of ethyl-biscoum acetate and Ph. 137 in rabbits.

As is shown in fig. 1 and 2, vitamin K_1, given either intravenously or orally in a dosage of 5 mg per animal, very rapidly counteracts the effect of equipotent quantities of ethyl-biscoumacetate (100 mg per kg body weight) and 1-methoxy-2,2-bis-(4-hydroxycoumarinyl-3)-ethane (Ph 137) (5 mg/kg)

The chronic toxicity was investigated in the rat. When given in daily dosages which killed about half of the animals within three weeks, both ethyl-biscoumacetate and 1-methoxy-2,2-bis-(4-hydroxycoumarinyl-3)-ethane (Ph. 137) caused some scattered necrosis of the liver. No other histopathological alterations, besides hæmorrhages, could be found in either of the groups.

1. *Veldstra* et al.: Rec. Trav. chim. Pays-Bas 72, 358 (1953). – 2. *De Jongh* and *Kok* · Arch. int. Pharmacodyn. 94, 470 (1953). – 3. *Dekker* and *Groen* · Ned. T Geneesk. 98, 1928 (1954)

Summary. It is shown th ...thoxy-2,2-bis-(4-hydroxycoumarinyl-3)-ethane a) is effectively antagonized by or ... vitamin K_1, b) causes, in toxic dosages, exactly the same histop...

Zusammenfassung. Es wird gezeigt, daß 1-Methoxy-2,2-... yl-3)-äthan a) in seiner Wirkung kompensiert wird durch oral oder intravenös appliziertes Vitamin K_1, b) in toxischen Mengen genau dieselben histopathologischen Veränderungen hervorruft wie Äthylbiscumacetat.

Résumé. Il a été démontré que a) l'action du 1-méthoxy-2,2-bis-(4-hydroxycoumarinyl-3)-éthane est annihilée par la vitamine K_1 administrée par voie buccale ou intraveineuse, b) le 1-méthoxy-2,2-bis-(4-hydroxycoumarinyl-3)-éthane administrée en dosages toxiques produit exactement *les mêmes altérations histopathologiques* que l'éthyl-biscoumacétate.

Wirkung einiger neuer synthetischer Antikoagulantien

V. Trčka

Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, Prag (Tschechoslowakei)

Mehrjährige gute klinische Erfahrungen mit dem Äthylester der Bis-(4-oxycumarinyl-3)-essigsäure (Pelentan, Tromexan) haben den therapeutischen Wert dieses Präparates bewiesen. Schnellerer Wirkungseintritt und frühere Rückkehr der Quickschen Zeit zu den Ausgangswerten werden zusammen mit der niedrigen Toxizität als vorteilhafte Eigenschaften des Pelentans oder Tromexans geschätzt.

Große Unterschiede in der Geschwindigkeit des Eintrittes und in der Dauer der Wirkung einzelner Dicumarinderivate haben *Fučík* und *Procházka* zum systematischen Studium der Abhängigkeit der Antikoagulationswirkung von der Struktur veranlaßt. Im Rahmen dieser Arbeiten haben beide Autoren mit ihren Mitarbeitern eine größere Anzahl verschiedener Analogen des Pelentans dargestellt und ihre chemischen – gemeinsam mit *Knobloch* und *Kakáč* auch physikalisch-chemischen – Eigenschaften im Zusammenhang mit der Antikoagulationsaktivität studiert (1).

Die Antikoagulationswirkung dieser Stoffe wurde bei Kaninchen durch die Bestimmung der Prothrombinzeit nach Quick im Vergleich mit der Wirkung von Pelentan untersucht. Neben einer Gruppe von Kaninchen, denen ein neues Derivat oral verabreicht wurde, erhielt eine andere Gruppe von Versuchstieren Pelentan. Die Wirkung des untersuchten Derivates wurde dann in Prozent der Pelentanwirkung ausgedrückt. Jeder Stoff wurde mindestens 5 Kaninchen verabreicht, und alle Derivate, die sich in dieser Voruntersuchung als wirksam zeigten, wurden an weiteren 5–30 Tieren nachgeprüft.

Ergebnisse. In der Reihe der Alkylester der Bis-(4-oxycumarinyl-3)-essigsäure (Pelentansäure) hat der Methylester die größte Antikoagulationswirksamkeit. Mit der Verlängerung der n-Alkylkette nimmt die Wirkung ab. Mit abnehmender Wirkung sinkt auch zugleich die Toxizität in derselben Reihenfolge. Diese Abhängigkeit der Wirkung und Toxizität von der Länge der n-Alkylkette der Ester der Pelentansäure ist in Abb. 1 graphisch dargestellt.

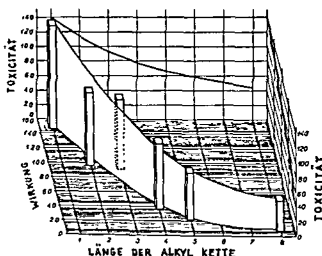


Abb. 1. Abhängigkeit der Antikoagulationswirkung (y-Achse) und der Toxizität (z-Achse) von der Länge der Alkylkette normaler Pelentansäureester (x-Achse). Die Säulen stellen die ermittelten Versuchwerte dar, die weiße Fläche die annähernde Ausgleichung dieser Werte.

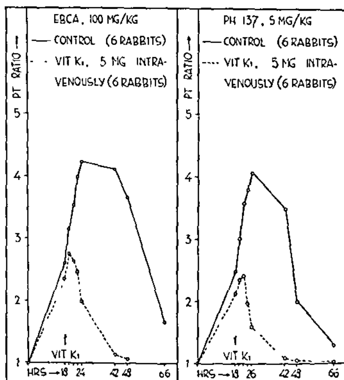


Fig. 2. Effect of oral administration of 5 mg vitamin K_1 on anticoagulant action of ethyl bi- acetate and Ph. 137 in rabbits.

As is shown in fig. 1 and 2, vitamin K_1, given either intravenously or orally in a do 5 mg per animal, very rapidly counteracts the effect of equipotent quantities of biscoumacetate (100 mg per kg body weight) and 1-methoxy-2,2-bis-(4-hydroxycoun 3)-ethane (Ph. 137) (5 mg/kg).

The chronic toxicity was investigated in the rat. When given in daily dosage killed about half of the animals within three weeks, both ethyl-biscoumacetate methoxy-2,2-bis-(4-hydroxycoumarinyl-3)-ethane (Ph. 137) caused some scattered of the liver. No other histopathological alterations, besides hæmorrhages, could be either of the groups.

1. *Veldstra* et al.: Rec. Trav. chim. Pays-Bas 72, 358 (1953). – 2. *De Jongh* and *Kol* Pharmacodyn. 94, 470 (1953). – 3 *Dekker* and *Groen* Ned. T. Geneesk. 98, 1928 (1954).

Summary. It is shown that 1-methoxy-2,2-bis-(4-hydroxycoumarinyl-3)-eth effectively antagonized by orally or intravenously given vitamin K_1, b) cause dosages, exactly the same histopathological alterations as ethyl-biscoumacetate.

Zusammenfassung. Es wird gezeigt, daß 1-Methoxy-2,2-bis-(4-oxycumarinyl a) in seiner Wirkung kompensiert wird durch oral oder intravenos appliziertes Vit b) in toxischen Mengen genau dieselben histopathologischen Veränderungen herv Äthylbiscumacetat.

Résumé. Il a été démontré que a) l'action du 1-méthoxy-2,2-bis-(4-hydroxycoum éthane est annihilée par la vitamine K_1 administrée par voie buccale ou intra b) le 1-méthoxy-2,2-bis-(4-hydroxycoumarinyl-3)-éthane administrée en dosages produit exactement les mêmes altérations histopathologiques que l'éthyl-biscou

Wirkung einiger neuer synthetischer Antikoagulantien

V. Trčka

Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, Prag (Tschechoslowakei)

Mehrjährige gute klinische Erfahrungen mit dem Äthylester der Bis-(4-oxycumarinyl-3)-essigsäure (Pelentan, Tromexan) haben den therapeutischen Wert dieses Präparates bewiesen. Schnellerer Wirkungseintritt und frühere Rückkehr der Quickschen Zeit zu den Ausgangswerten werden zusammen mit der niedrigen Toxizität als vorteilhafte Eigenschaften des Pelentans oder Tromexans geschätzt.

Große Unterschiede in der Geschwindigkeit des Eintrittes und in der Dauer der Wirkung einzelner Dicumarinderivate haben *Fučík* und *Procházka* zum systematischen Studium der Abhängigkeit der Antikoagulationswirkung von der Struktur veranlaßt. Im Rahmen dieser Arbeiten haben beide Autoren mit ihren Mitarbeitern eine größere Anzahl verschiedener Analogen des Pelentans dargestellt und ihre chemischen – gemeinsam mit *Knobloch* und *Kaláč* auch physikalisch-chemischen – Eigenschaften im Zusammenhang mit der Antikoagulationsaktivität studiert (1)

Die Antikoagulationswirkung dieser Stoffe wurde bei Kaninchen durch die Bestimmung der Prothrombinzeit nach Quick im Vergleich mit der Wirkung von Pelentan untersucht. Neben einer Gruppe

Ergebnisse. In der Reihe der Alkylester der Bis-(4-oxycumarinyl-3)-essigsäure (Pelentansäure) hat der Methylester die größte Antikoagulationswirksamkeit. Mit der Verlängerung der n-Alkylkette nimmt die Wirkung ab Mit abnehmender Wirkung sinkt auch zugleich die Toxizität in derselben Reihenfolge. Diese Abhängigkeit der Wirkung und Toxizität von der Länge der n-Alkylkette der Ester der Pelentansäure ist in Abb. 1 graphisch dargestellt

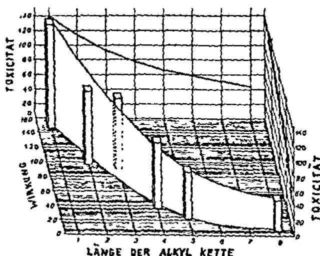


Abb. 1. Abhängigkeit der Antikoagulationswirkung (y-Achse) und der Toxizität (z-Achse) von der Länge der Alkylkette normaler Pelentansäureester (x-Achse). Die Säulen stellen die ermittelten Versuchswerte dar, die weiße Fläche die annähernde Ausgleichung dieser Werte.

Im Gegensatz zum n-Propylester, der weniger wirksam ist als Pelentan, ist der Isopropy ester der Pelentansäure wirksamer als Pelentan. Auch der Isobutylester der Pelentansäu ist wirksamer als der n-Butylester dieser Säure (4).

Ähnliche Zusammenhänge wurden auch in der Alkylesterreihe der α-(4-Oxycumarinyl-3) β-salicoyläthyl-propionsäure gefunden, in der der Methylester ebenfalls das wirksams Derivat ist (Abb. 2)

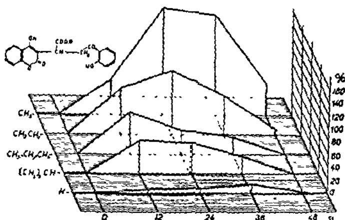


Abb. 2.
Antikoagulationswirkung der Alkylester der α-(4-Oxycumarinyl-3)-β-salicoyläthyl-propionsäure.

Die *α-(4-Oxycumarinyl-3)-β-salicoyläthyl-propionsäure selbst* und auch 3-(Salicoyl äthyl)-4-oxycumarin sind nur wenig wirksam.

Bemerkenswerte *Änderungen der Wirksamkeit des Pelentans, Dicumarols* und anderer Antikoagulantien können durch Ersatz eines Cumarinkernes durch einen Chromonkern her vorgerufen werden (Tab. 1)

Tabelle 1

	—R		
	—H	$—CH_3$	$—CO.OC_2H_5$
	1000% (D)	100% (E)	100% (P)
	200–300% (DD)	150–200% (ECHK)	500–750% (DP)

Dieser Eingriff hat beim Pelentan eine erhebliche Erhöhung der Wirksamkeit zur Folge, da der entsprechende Äthylester der (Chromonyl-3)-(4-oxycumarinyl)-essigsäure (2-Desoxypelentan, DP) 5–7,5mal wirksamer als Pelentan ist. Im Gegensatz zu dieser Erscheinung besitzt (Chromonyl-3)-(4-oxycumarinyl-3)-methan (2-Desoxydicumarol, DD) nur ein Drittel

der Wirksamkeit des Dicumarols (D). Beim Äthyliden-bis-(-oxycumarin (E) hat eine derartige Abänderung nur eine geringe Erhöhung der Aktivität gebracht (*ECHK*).

2-Desoxypelentan ist ein Antikoagulationsmittel mit relativ langer Wirkung. Die minimal wirksame Dosis für Kaninchen ist 1–2 mg/kg. Eine Dosis von 5–10 mg/kg bewirkt eine Verlängerung der Quickschen Zeit während 3–5 Tagen. Bei Hunden sind dieselben Dosen 7–12 Tage wirksam. Bei dieser hohen Antikoagulationswirkung ist die Toxizität des Desoxypelentans für kleine Laboratoriumstiere verhältnismäßig gering (DL 50 für Mäuse 800 ± 110 mg/kg per os und für Ratten 200 ± 80 mg/kg per os) (2).

Tabelle 2

Vitamin K_1 per os	Prothrombinzeit nach Quick in Sekunden (Durchschnittswerte von 5 Kaninchen)						
	Stunden nach der Verabreichung des 2-Desoxypelentans						
mg/kg	0	12	24	36	48	60	72
0	11,9 (±0,3)	16,2 (±0,8)	22,6 (±0,7)	32,5 (±3,2)	38,1 (±7,6)	53,8 (±8,2)	48,0 (±7,0)
2,5	13,2 (±0,5)	19,8 (±1,2)	21,6 (±1,4)	17,8 (±1,8)	15,1 (±1,1)	16,9 (±1,4)	15,6 (±1,0)
5,0	12,6 (±0,3)	17,3 (±0,7)	15,0 (±0,6)	14,6 (±0,7)	12,7 (±0,5)	14,0 (±0,6)	13,3 (±0,2)

Die Antikoagulationswirkung des Desoxypelentans kann bei Kaninchen und Hunden durch orale Verabreichung einer Emulsion des Vitamins K_1 beeinflußt werden. Ein Beispiel dieser antagonistischen Wirkung wird in Tab. 2 gezeigt. Durch eine zweimal täglich verabreichte Dosis von 2,5 mg/kg Vitamin-K_1-Emulsion wird die Antikoagulationswirkung von 15 mg/kg des Desoxypelentans bemerkenswert gehemmt, und durch eine Dosis von 5 mg/kg Vitamin K_1 wird die Quicksche Zeit in der Nähe der Normalwerte gehalten. Im Gegensatz dazu steigt die Prothrombinzeit in der Gruppe der Tiere, die nur Desoxypelentan erhielten, sehr rasch an.

Man kann aus diesen Versuchen schließen, daß 2-Desoxypelentan im Tierversuch ein stark wirksames Anticoagulans ist, dessen Wirkung durch Vitamin K_1 reguliert werden kann

1. Bibliographie der tschechoslowakischen klinischen, experimentell-biologischen und chemischen Arbeiten Chemapol. Prag 1954. – 2 *Procházka, Z.*, und *Trčka, V* Čsl. Farm. (im Druck) – 3 *Trčka, V.* Sborn. prednášok z chem. odb., SAV 1953 – 4 *Trčka, V.*, und *Holubová, E* Cas Lék čes 91, 454 (1952).

Zusammenfassung. Im Rahmen systematischer Studien uber die Abhangigkeit der Antikoagulationswirkung von der Struktur wurde eine Reihe neuer, von *Fučík, Procházka* u Mitarb. synthetisierter Derivate untersucht. Die Wirkung dieser Derivate wurde an Kaninchen durch die Bestimmung der Prothrombinzeit nach Quick im Vergleich mit der Wirkung von Pelentan (Tromexan) und Dicumarol untersucht. Es wurde festgestellt, daß in der Reihe der Esterderivate der Di-(4-oxycumarinyl-3)-essigsäure die Wirkung mit der Verlängerung der n-Alkylkette abnimmt. Isopropyl- und Isobutylester sind wirksamer als die entsprechenden n-Derivate. Ähnliche Verhaltnisse wurden auch fur die Esterderivate der 3-(α-carboxy-β-salicoylathyl)-4-oxycumarinsäure gefunden

Bemerkenswerte Änderungen der Aktivität des Pelentans und Dicumarols und anderer Antikoagulantien konnen durch Ersatz eines der beiden 4-Oxycumarin-Kerne durch einen Chromonkern hervorgerufen werden. Im Falle des Pelentans hat diese Änderung eine 5–7,5fache Erhöhung der Aktivitat gebracht. Die Antikoagulationswirkung des Desoxypelentans kann durch orale Verabreichung einer Emulsion von Vitamin K_1 vermindert werden.

Résumé. Dans le cadre des études systématiques faites sur la corrélation de l'action anticoagulante avec la structure chimique, on a étendu ces recherches à une nouvelle série de produits préparés par *Fučík* et *Procházka* L'action de ces dérivés a été comparée à celle du pelentan (tromexan) et du dicoumarol chez des lapins par la détermination du temps de prothrombine d'après Quick. On a trouvé que dans la série des esters de l'acide di-4-oxycoumarinyl-3-acétique, l'action diminuait avec la longueur de la chaîne n-alcoylée. Les esters isopropyliques et isobutyriques sont plus actifs que les dérivés à chaîne normale. Une corrélation identique a été établie pour les esters de l'acide 3-(α-carboxy-β-salicoyléthyl)-4-hydroxycoumarinique.

Le remplacement de l'un des deux noyaux 4-hydroxycoumariniques par un noyau chromonique provoque (par exemple dans le cas du pelentan) une activité 5–7,5 fois plus grande. L'activité anticoagulante du désoxypelentan peut être diminuée par la vitamine K_1 administrée per os

Summary. In systematic studies on the relations between anticoagulant activity and chemical structure *Fučík*, *Procházka* and others prepared some new coumarine derivatives The activity of these compounds was evaluated by determination of prothrombin time in rabbits by Quick's method in comparison with the activity of pelentan (tromexan) and dicumarol. It appears, that the activity of the esters of di-(4-hydroxycoumarinyl-3)-acetic acid decreases with the prolongation of the chain of the esterifying alcohol. The isopropyl and isobutyl esters are more active than the corresponding n-derivatives. Similar relations were found in a series of alkylesters of 3-(α-carboxy-β-salicoylethyl)-4-hydroxycoumarinic acid

Remarkable alteration of the activity of pelentan and dicumarol was attained by the substitution of one of the two 4-hydroxy-coumarins by chromone. By this change the activity of pelentan rose 5–7,5 times The degree of anticoagulation activity of desoxypelentan can be diminished by oral administration of emulsified vitamin K_1.

Über den Stoffwechsel von 4-Oxycumarin-Derivaten

R. Pulver, C. Montigel und B Exer

Pharmakologische Laboratorien der J R. Geigy AG, Basel – Vorsteher · Prof. R. Domenjoz

Die heute in die Therapie eingeführten Antikoagulantien auf 4-Oxycumarin-Basis zeigen grundsätzlich alle den gleichen Wirkungsmechanismus. Sie hemmen den biologischen Aufbau des Prothrombins und der Faktoren VII und X, und es ist bis heute nicht gelungen, in dieser Korperklasse zu Präparaten zu gelangen, welche zusatzlich weitere Angriffspunkte im Gerinnungsablauf aufweisen oder die ausschließlich oder vorwiegend die Bildung nur eines der erwahnten Gerinnungsfaktoren beeinflussen. Es stellt sich damit die Frage, ob

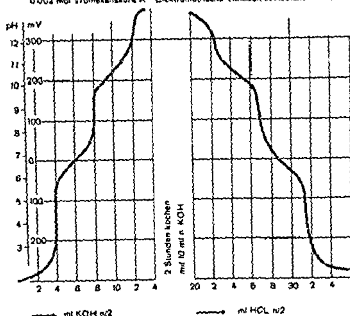


Abb. 1

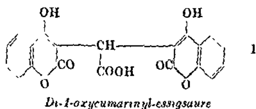
eine Weiterentwicklung dieser Arzneimittelklasse überhaupt denkbar ist und ob die tierexperimentelle und klinische Prüfung weiterer Derivate des 4-Oxycumarins eine Erfolgschance bietet.

Es muß dabei vor allem Klarheit darüber geschaffen werden, in welcher Richtung eine solche Weiterentwicklung angestrebt werden kann und welche Ziele realisierbar sind. Wir sind der Auffassung, daß einige Ergebnisse unserer Untersuchungen über den Stoffwechsel der 4-Oxycumarin-Derivate einen Beitrag zur Beantwortung dieser Fragen liefern können.

Das Präparat der Gruppe, über dessen Stoffwechsel wir heute wohl am genauesten informiert sind, ist das Tromexan. Es zeichnet sich aus durch geringe Toxizität und kann deshalb beim Tier wie beim Menschen in hohen Dosen verabreicht werden. Empfindliche Methoden (1, 2, 4, 5) zur exakten quantitativen Bestimmung von Tromexan in den Geweben sind entwickelt worden. Dies sind die Umstände, welche die Untersuchungen über Resorption, Verteilung und Verweildauer in den Organen, intermediären Abbau und Ausscheidung dieses Medikaments stark erleichtert haben.

Als quantitativ wichtigstes Stoffwechselprodukt des Tromexans haben wir aus dem Harn von Kaninchen die Tromexansäure A isoliert, ein Verseifungsprodukt, das wir zunächst mit offenem Lactonring formuliert haben (4). Die weitere Untersuchung des Metaboliten, vor allem die elektrometrische Titration, zeigt jedoch einen geschlossenen Lactonring.

Der Ring öffnet sich selbst beim Kochen mit Lauge nicht, was aus dem symmetrischen Verlauf der Kurve bei der Rücktitration mit Salzsäure hervorgeht, so daß also die Tromexansäure A identisch ist mit Di-4-oxycumarinyl-essigsäure (I). Diese Verbindung ist sehr wenig toxisch und gerinnungsphysiologisch kaum wirksam, so daß dem intermediären Abbau die Rolle einer Entgiftung und biologischen Inaktivierung zugeschrieben werden kann. Mit welch großer Geschwindigkeit dieser Abbau im Organismus abläuft, geht aus Abb. 2 hervor.



Di-4-oxycumarinyl-essigsäure

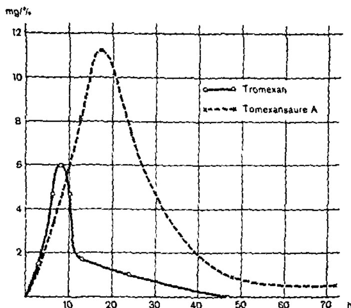


Abb. 2. Konzentration von Tromexan und Tromexansäure im Blut nach oraler Verabreichung von 100 mg/kg Tromexan (Kaninchen)

während der ersten Stunden nach oraler Verabreichung Tromexan mengenmäßig im Blut überwiegt und daß anschließend die Konzentration des Metaboliten ein Vielfaches der Tromexankonzentration beträgt.

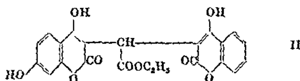
Es konnte fern

Abbaus sich von

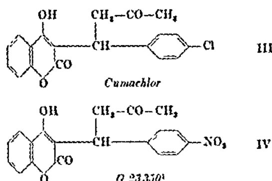
sich auch die Tox

sätzlicher Bedeutung sein im Hinblick auf die Verwendung von 4-Oxycumarin-Derivaten als Rodenticide und weist vielleicht einen Weg zur spezifischen Bekämpfung bestimmter Schädlinge.

Beim Menschen ist das quantitativ wichtigste Stoffwechselprodukt von Tromexan nicht die Tromexansäure, sondern ein Oxydationsprodukt, dem *Burns*, *Weiner*, *Simson* und *Brodie* (3) die folgende Struktur zugeschrieben haben (II):



Bei zahlreichen Derivaten des 4-Oxycumarins wird die Wirkungsdauer nicht in erster Linie durch die Geschwindigkeit ihres intermediären Abbaus bestimmt, sondern durch die Ausscheidungsgeschwindigkeit. Dies kann an zwei Präparaten deutlich gemacht werden, die beide chemisch sehr stabil sind und im Organismus sehr langsam abgebaut werden (III, IV). Metaboliten konnten für beide Präparate papierchromatographisch nachgewiesen werden, sie spielen mengenmäßig jedoch eine untergeordnete Rolle.



Die Präparate, die von *W. G. Stoll* und *F. Litvan* in den Forschungslaboratorien der J. R. Geigy AG, Basel, synthetisiert worden sind, stehen sich strukturell außerordentlich nahe und unterscheiden sich nur durch den Substituenten in 4-Stellung des Phenylrestes. Trotzdem zeigen sie extrem große Unterschiede in ihrer Wirkungsdauer. Cumachlor (III) ist ein Rodenticid, das durch Kumulation im Organismus eine hohe Toxizität bei chronischer Verabreichung ergibt und für therapeutische Zwecke nicht verwendbar ist, während G 23350[1] (IV) eine ausgesprochen kurze Wirkungsdauer bei ungefähr gleicher Wirkungsintensität aufweist. Die rasche Elimination des letzteren Präparates geht aus Abb. 3 hervor, in welcher die Blutkonzentrationskurven nach i. v. Verabreichung von 5 mg/kg der Präparate beim Kaninchen dargestellt sind.

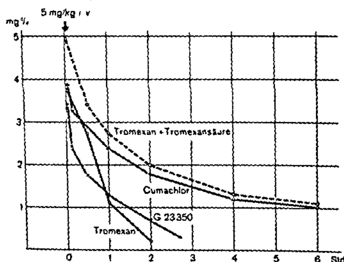


Abb. 3. Blutkonzentration nach i. v. Verabreichung von 5 mg/kg Tromexan, Cumachlor und G 23350 (Kaninchen).

[1] Das Präparat G 23350 kommt in Kürze in den Handel als «Sintrom».

Noch deutlicher geht die kumulative Tendenz des Rodenticids und anderseits die rasche Ausscheidung von G 23350 hervor aus den Abb. 4 und 5, in welchen die Blutkonzentrationen bei oraler Verabreichung hoher Dosen der Praparate bei Kaninchen dargestellt sind.

Zur Untersuchung der Verteilung beider Präparate im Organismus haben wir die Tiere am 3. bis 5. Tag, 8 Stunden nach Verabreichung der letzten Dosis, getötet und die Organe analytisch untersucht, wobei die Zahlen der Tab. 1 erhalten wurden. Es zeigt sich, daß das Rodenticid nicht nur im Blut, sondern auch in den Geweben kumuliert, wobei besonders hohe Konzentrationen in Leber, Niere und Gehirn gefunden werden. In der Leber ergeben sich durchschnittlich 2mal niedrigere Werte als im Blut, während das Präparat G 23350 umgekehrt in der Leber in wesentlich höheren Konzentrationen auftritt als im Blut.

Durch die Einführung neuer Substituenten in 3-Stellung des Hydroxycumarins werden ... nsität der Präparate beeinflußt. Es ... samen Verbindungen zu gelangen, die ... sorgan anreichern, wobei die Konzen-

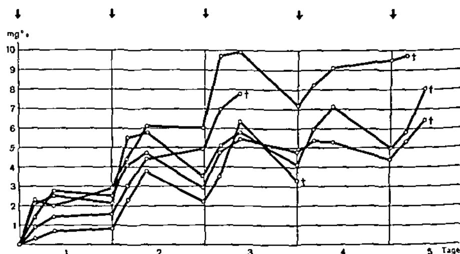


Abb. 4. Blutkonzentrationen bei chronischer Verabreichung des Rodenticids *Cumachlor* (Kaninchen). ↓ = 50 mg/kg per os.

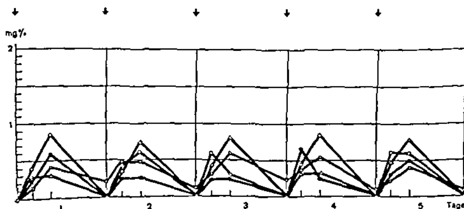


Abb. 5. Blutkonzentrationen bei chronischer Verabreichung des Anticoagulans G 23350 (Kaninchen) ↓ = 100 mg/kg per os.

Tabelle 1
Verteilung von Cumachlor und G 23350 in den Organen (Kaninchen)

	Cumachlor in mg%				G 23350 in mg%			
Blut	9,1	5,3	6,3	8,0	0,4	0,7	0,5	0,6
Leber	3,9	5,1	2,8	2,3	1,7	0,8	1,3	1,0
Niere	7,5	6,9	4,8	4,1	1,6	1,1	1,6	1,8
Muskel	1,1	0,6	0,4	0,8	0,8	0,4	0,8	0,3
Hirn	2,7	1,0	0,4	1,5	0,8	1,0	1,3	1,1
Herz	1,5	1,6	1,1	1,5	0,4	1,5	1,0	0,5
Milz	1,0	0,9	0,4	–	0,2	0,1	0,3	0,3
Fett	0,9	1,0	0,8	1,5	0,8	0,5	0,6	0,6
$\frac{\text{Konz. Leber}}{\text{Konz. Blut}} =$	$\frac{3,52}{7,18} = 0,49$				$\frac{1,20}{0,55} = 2,18$			

tration in anderen Geweben niedrig gehalten werden kann. Es darf wohl aus dieser Feststellung geschlossen werden, daß eine Steigerung der Wirksamkeit eines Präparates grundsätzlich möglich ist, ohne daß im gleichen Ausmaß auch die Nebenwirkungen verstärkt werden, wobei wir vor allem an die kapillartoxische Komponente der 4-Oxycumarine denken.

1. *Barker, N. W., Estes jr, J. E*, und *Mann, F. D.* Proc. Mayo Clin. 1952, 162. – 2. *Brodie, B. B., Weiner, M.*, und *Burns, J. J.*: J. Pharmacol. 106, 453 (1952) – 3. *Burns, J. J., Weiner, M., Simson, G.*, und *Brodie, B. B.* J. Pharmacol. 108, 33 (1953). – 4. *Pulver, R.*, und *v. Kaulla, K. N.*: Schweiz med. Wschr. 78, 956 (1948). – 5. *Rieders, F.*, und *Gruber jr, C. M.* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 77, 684 (1951)

Zusammenfassung. Die in der Therapie verwendeten Derivate des 4-Oxycumarins zeigen grundsätzlich alle den gleichen Wirkungsmechanismus; sie unterscheiden sich jedoch stark in ihrer Wirkungsintensität und Wirkungsdauer. Intensität und Dauer des Effekts stehen dabei oft nicht in direkter Beziehung. Neben kurz wirksamen Präparaten sind Verbindungen mit extrem langer Wirkungsdauer bekannt geworden, die durch Kumulation im Organismus eine hohe Toxizität bei chronischer Verabreichung ergeben und mit Erfolg als Rodenticide in Verwendung sind. Durch die Einführung geeigneter Substituenten in 3-Stellung konnen Verbindungen gewonnen werden, die große Unterschiede der Resorptions- und Ausscheidungsgeschwindigkeit, der Verteilung im Organismus und der Geschwindigkeit ihres intermediären Abbaues aufweisen.

An Hand von tierexperimentellen Untersuchungen über den Stoffwechsel einiger 4-Oxycumarin-Derivate (Tromexan, Cumachlor, Geigy 23350) soll auf einige grundsätzliche Möglichkeiten einer Beeinflussung der therapeutischen Eigenschaften dieser Körperklasse hingewiesen werden.

Résumé. Les dérivés 4-oxycoumariniques employés en thérapeutique agissent tous de la même manière; cependant ils se distinguent entre eux par l'intensité de leur action et sa durée. Ces deux effets ne sont pas toujours en rapport direct l'un avec l'autre. A côté des

d'élimination, la répartition dans l'organisme et la rapidité de dégradation sont très différentes

En étudiant sur l'animal le métabolisme de quelques dérivés 4-oxycoumariniques (tromexan, coumachlore, Geigy 23350) on observe qu'il est possible d'influencer fortement leur effet thérapeutique en modifiant leur formule.

Summary. The derivatives of 4-hydroxycoumarin that are used in therapeutics have a common basic mode of action, but they vary considerably in their intensity and duration of effect, and these two properties are not always directly related to each other. As well as preparations with a brief action, there are others, with an extremely prolonged action, which cumulate in the body and consequently have a high toxicity when chronically administered, these latter are in successful use as rodenticides. By suitable substitution in the 3-position, it is possible to obtain compounds which show considerable variety in their rate of resorption and excretion, their distribution in the body, and the speed of their intermediary breakdown.

Animal experiments have been carried out on the metabolism of some 4-hydroxycoumarin derivatives (tromexan, cumachlor, Geigy 23350) to show some of the fundamental possibilities of influencing the therapeutic properties of this class of substances.

The Fate of Some 4-Hydroxycoumarin Anticoagulants in the Organism

I. M. Hais and *Ž. Procházka*

Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, Prague (Czechoslovakia) – Director: Ing. Dr. E. Blum

Knowledge of the metabolism of anticoagulant substances belonging to this group can help to explain some phenomena of practical importance, e.g time of onset and disappearance of the effect of various compounds and differences in susceptibility between species and invividuals. For some years, we have been working on several aspects of this problem.

1. Pelentan (Tromexan)

Owing to its practical importance, this substance has been investigated more thoroughly. Using paper chromatography, *Hais* and *Morávek* (8) came to the conclusion that the main metabolite found in rabbit urine corresponds to di-(4-hydroxycoumarin-3-yl)-acetic acid ("pelentanic acid", *PA*, for formula see below). *Procházka* (10) confirmed this by isolation. Besides "pelentanic acid", another substance (termed *70 Et*) was found in a lesser amount (8), and the structure of a monohydroxy derivative of pelentan was tentatively assigned to it, on the basis of comparison of the R_F and R_M values (1) of a series of homologues of pelentan (from methyl to *n*-amyl) with the R_F and R_M values of a series of their metabolites (see fig. 3: *70 Et*, *77 Pr*, *83 Bu*, and *91 Am*). The original conclusions of *Pulver* and *v. Kaulla* (12) concerning the chemical nature of the metabolites in rabbit urine could not be substantiated (8, 10).

Considerable species differences were found in the nature and relative abundance of the products (8); the results of further studies along this line are summarized in table I. The three main spots found in rat urine could be correlated with the three spots reported by *Hausner* et al. (9) who used isotopically labeled pelentan. The substances *70 Et* and *04 Et* seem

to be the main metabolic products in human subjects (7). Dogs are characterized by the long persistance of relatively high blood levels of unchanged pelentan and by a variety of substances in urine (table 1); on chromatographic evidence, pelentan seems to be excreted

Table I
Metabolites of pelentan in urine

Substance	Rabbit	Rat	Dog	Hog	Man
04 Et	inconstantly	+	traces?	—	++
PA	+++	+++	traces	traces	—
50 Et	traces, inconstantly	—	++ inconstantly	—	traces, inconstantly
70 Et	+ inconstantly	++	+++	+++	+++
Pelentan	traces, inconstantly	—	inconstantly	—	—

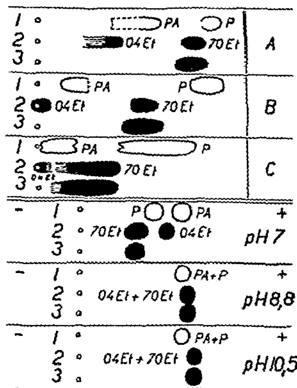


Fig. 1 The identification of *70 Et* by means of paper chromatography and paper iontophoresis. – 1 = pelentanic acid (*PA*) and pelentan (*P*). 2 = extract from human urine. 3 = synthetic α(4-hydroxycoumarin-3-yl)-α-(4,7-dihydroxycoumarin-3-yl)-acetic acid ethyl ester (7-hydroxypelentan). – Paper chromatography. A = *n*-butanol sat. with water. B = *n*-butanol + NH_3. C = octanol + NH_3. – Paper iontophoresis Phosphate buffer, pH as indicated. Note the ionization of the 7-hydroxy group between pH 7 and 9, causing *70 Et* to overrun pelentan at higher pH. – Detection: Diazotized 4-nitroaniline, yellow spots turn to brownish orange by alkalization in case of 7-hydroxylated derivatives (*04 Et* and *70 Et*)

En étudiant sur l'animal le métabolisme de quelques dérivés 4-oxycoumariniques (tromexan, coumachlore, Geigy 23350) on observe qu'il est possible d'influencer fortement leur effet thérapeutique en modifiant leur formule.

Summary. The derivatives of 4-hydroxycoumarin that are used in therapeutics have a common basic mode of action, but they vary considerably in their intensity and duration of effect, and these two properties are not always directly related to each other. As well as preparations with a brief action, there are others, with an extremely prolonged action, which cumulate in the body and consequently have a high toxicity when chronically administered; these latter are in successful use as rodenticides. By suitable substitution in the 3-position, it is possible to obtain compounds which show considerable variety in their rate of resorption and excretion, their distribution in the body, and the speed of their intermediary breakdown.

Animal experiments have been carried out on the metabolism of some 4-hydroxycoumarin derivatives (tromexan, cumachlor, Geigy 23350) to show some of the fundamental possibilities of influencing the therapeutic properties of this class of substances.

The Fate of Some 4-Hydroxycoumarin Anticoagulants in the Organism

I. M. Hais and Ž. Procházka

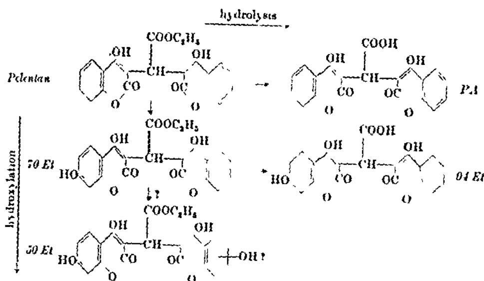
Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, Prague (Czechoslovakia) – Director: Ing. Dr. E. Blum

Knowledge of the metabolism of anticoagulant substances belonging to this group can help to explain some phenomena of practical importance, e.g. time of onset and disappearance of the effect of various compounds and differences in susceptibility between species and invividuals. For some years, we have been working on several aspects of this problem.

1. Pelentan (Tromexan)

Owing to its practical importance, this substance has been investigated more thoroughly. Using paper chromatography, *Hais* and *Morávek* (8) came to the conclusion that the main metabolite found in rabbit urine corresponds to di-(4-hydroxycoumarin-3-yl)-acetic acid ("pelentanic acid", *PA*, for formula see below). *Procházka* (10) confirmed this by isolation. Besides "pelentanic acid", another substance (termed *70 Et*) was found in a lesser amount (8), and the structure of a monohydroxy derivative of pelentan was tentatively assigned to it, on the basis of comparison of the R_F and R_M values (1) of a series of homologues of pelentan (from methyl to *n*-amyl) with the R_F and R_M values of a series of their metabolites (see fig. 3: *70 Et, 77 Pr, 83 Bu,* and *91 Am*). The original conclusions of *Pulver* and *v. Kaulla* (12) concerning the chemical nature of the metabolites in rabbit urine could not be substantiated (8, 10).

Considerable species differences were found in the nature and relative abundance of the products (8); the results of further studies along this line are summarized in table 1. The three main spots found in rat urine could be correlated with the three spots reported by *Hausner* et al. (9) who used isotopically labeled pelentan. The substances *70 Et* and *04 Et* seem



2 Other esters of "pelentanic acid"

Chromatographic patterns of the urine of rabbits to which "pelentanic acid" and its esters were administered are summarized in fig 3 Some of the conclusions, drawn from

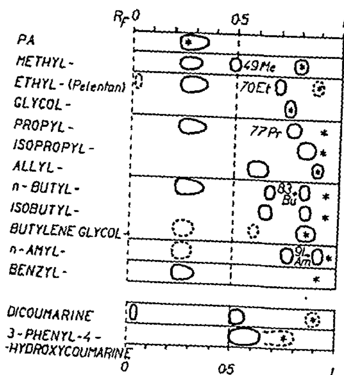


Fig 3. Paper chromatographic patterns of rabbit urine after the administration of "pelentanic acid" (PA), its esters and other substances. – Solvent system: Butanol-ammonia. Positions of the spots of the substances administered are indicated by an asterisk (*). Weak or inconstant spots are marked by a broken line

in dog milk in unchanged form (14). For further characterization, pelentan metabolites were isolated from the urine of human subjects, rabbits, dogs, and hogs (11). As both "pelentanic acid" and *70 Et* are weaker anticoagulants than pelentan, their formation can be considered a true detoxication.

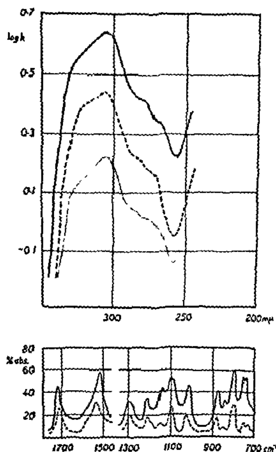
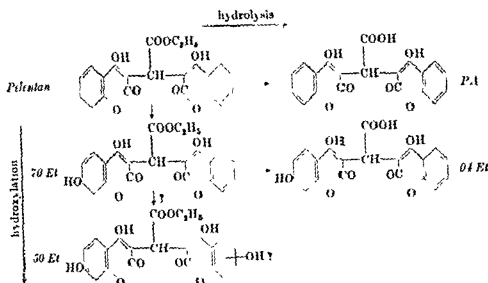


Fig. 2. A comparison between synthetic 7-hydroxy-pelentan (——) and the pelentan metabolite *70 Et* isolated from *hog* (-----) and human (....) urine. – Upper curves: Ultraviolet spectra of the ethanolic solutions (*B. Kaldč*). – Lower curves. Infrared spectra of the crystalline suspensions in *Nujol*; Perkin Elmer IR Spectrometer Model 12B, NaCl prism (*E. Sıdlek* and *E. Knobloch*)

The paper by *Burns* et al. (2) confirmed our findings of a slow elimination of pelentan in dogs and of the preponderance of "pelentanic acid" in rabbit urine and of a hydroxylated pelentan (our *70 Et*) in human urine, and attributed the structure of a 7-hydroxyderivative to the latter (3). This has been confirmed by *Fučík* et al. (4) by means of comparison of synthetic 7-hydroxypelentan with the isolated substance (fig. 1 and 2). Contrary to *Burns* (2) we found this substance in rabbit urine as well (7, 8).

The structure of 7-hydroxypelentanic acid has been ascribed to the second major product from human urine, *01 Et*, on the basis of the identity of its chromatographic and iontophoretic behaviour with that of the synthetic sample. By esterification with ethanol, *01 Et* yields a substance which behaves like *70 Et*. Another substance, *50 Et*, was tentatively identified as a dihydroxylated pelentan. Probable genetic interrelationships are diagrammatically represented:



2 Other esters of "pelentanic acid"

Chromatographic patterns of the urine of rabbits to which "pelentanic acid" and its esters were administered are summarized in fig 3 Some of the conclusions, drawn from

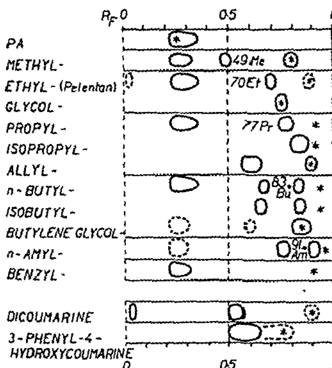


Fig 3 Paper chromatographic patterns of rabbit urine after the administration of "pelentanic acid" (*PA*), its esters and other substances – Solvent system. Butanol-ammonia Positions of the spots of the substances administered are indicated by an asterisk (*). Weak or inconstant spots are marked by a broken line.

the behaviour of *n*-alkyl esters (8), were already mentioned. Higher and more persistent activity of the methyl ester in rabbits could be correlated with its greater resistance against hydrolysis in vivo, as shown by higher and more persistant blood levels and by the appearance of considerable amounts of unchanged drug in the urine (8). The isopropylester, which showed a favourable therapeutic index (13), was studied in both rabbit and man Its metabolism in human subjects seems to be qualitatively similar to that of pelentan.

3 *Other substances*

Direct correlation between the blood levels of the drug and the individual susceptibility of rabbits and dogs was found in the case of dicoumarin (5 mg/kg), whereas for pelentan no simple correlation could be found between the blood levels of pelentan and "pelentanic acid" and the prothrombin time curve in rabbits. For dicoumarin urine see fig. 3.

Unchanged substances were found in rabbit urine after the administration of ethylidene-bis-4-hydroxycoumarin, 1,1-bis-4'-hydroxycoumarin-3'-yl-propan-2-one, its 1-chloroderivative, and 3-ethyl-4-hydroxycoumarin. 3-Phenyl-4-hydroxycoumarin, besides appearing in unchanged form, yielded a non-coupling substance of a lower R_F value For the detection of chromatograms, diazotized 4-nitroaniline (6, 12) or bis-diazotized benzidine (14) was preferred.

The reaction according to *Fučík* and *Kořistek* (5), with sulphuryl chloride and subsequent alkalization, was applied in the case of 2-desoxypelentan [(chromon-3-yl)-(4-hydroxycoumarin-3-yl)-acetic acid ethyl ester], which yielded a bright colour Using this reaction, we were able to explain the great persistence of hypoprothrombinæmia in dogs in terms of the persistent blood levels of the substance administered The influence of vitamin K_1 on the blood levels of 2-desoxypelentan remains to be investigated.

4 *Conclusions*

The study of the fate of pelentan and related anticoagulants has brought some useful information: a) explanation of the relatively short duration of activity of pelentan in man and rabbit, b) evidence of considerable qualitative and quantitative species differences which must be respected in experimental work, c) better knowledge of the detoxication mechanisms in this group of substances. It appears desirable to undertake a study of the metabolism in animals and man with any substance which is considered for clinical tests. Some questions are not yet settled, especially those concerning the influence of the diet (including the ascorbic acid and ethanol intake) and of the nervous system on the metabolism of these drugs and hence on the individual and seasonal variability of susceptibility; work is being done along these lines

Thanks are due to Dr. *B. Kaláč* and Dr. *E. Knobloch* for the permission to reproduce the spectra.

1. *Bate-Smith, E C.*, and *Westall, R. G* Biochim. biophys Acta 4, 427 (1950). – 2. *Burns, J. J.*, *Weiner, M.*, *Simson, G*, and *Brodie, B. B* J Pharmacol. 108, 33 (1953), Fed. Proc. 11, 392 (1952) – 3. *Burns, J J.*, *Wexler, S.*, and *Brodie, B. B.* J. Amer. chem Soc. 75, 2345 (1953) – 4. *Fučík, K.*, *Hais, I. M.*, *Kaláč, B*, *Knobloch, E*, and *Procházka, Z.* I. Conference czechoslov Physiologists, Prague 11. Oct. 1952; Čsl. Fysiol. 1, 277 (1952). – 5. *Fučík, K.*, and *Kořistek, S.* Chem. Listy 46, 190 (1952). – 6. *Hais, I. M.*: Chem Listy 45, 76 (1951). – 7. *Hais, I. M.*, *Kaláč, B*, and *Morávek, L.*: Chem. Listy 44, 140 (1950). – 8 *Hais, I. M*, and *Morávek, L.* Biol. Listy 31, 144 (1950) – 9. *Hausner, E. P.*, *Shafer, C. L.*, *Corson, M.*, *Johnson, O.*, *Trujillo, T*, and *Langham, W.*: Circulation 2, 171 (1951). – 10. *Procházka, Z.*: Chem. Listy 44, 218 (1950). – 11. *Procházka, Z.* Čsl. Farm. 1, 637 (1952), 2, 191 (1953). – 12. *Pulver, R.*, and *v. Kaulla, K. N.*: Schweiz. med. Wschr. 78, 956 (1948). – 13. *Trčka, V.* Personal communication. – 14. *Vítek, V.*: Thesis, Charles University, Prague 1952.

Summary. 1. A study was made concerning the metabolic products of pelentan, its homologs, and some further 4-hydroxycoumarin derivatives in the urine of man, rabbit, rat, dog, and hog. Remarkable species differences were found.

2. The comparison with the synthetic 7-hydroxypelentan by means of paper chromatography, paper iontophoresis and UV and IR spectra showed the identity with the main product from human urine, as suggested by *Hais* and *Morávek* (1950) and demonstrated by *Burns* et al. (1952). The structure of α-(4-hydroxycoumarinyl-3)-α-(4,7-dihydroxycoumarinyl-3)-acetic acid is attributed to another major product from human urine.

3. In rabbit, the detoxication of pelentan was found to procede mainly by the hydrolytic route, yielding di-(4-hydroxycoumarinyl-3)-acetic acid, but 7-hydroxypelentan *was also found*.

4. Pelentan displays relatively persistent blood levels and a variety of urinary metabolites in dogs; it is excreted unchanged in dog milk.

5. A correlation was found between dicumarin blood levels and the individual susceptibility of rabbits.

6. The high and prolonged anticoagulant activity of 2-desoxypelentan in dogs is related to its high and persistent blood levels.

Zusammenfassung. 1. Stoffwechselprodukte von Pelentan, seinen Homologen und einigen weiteren 4-Oxycumarin-Derivaten im Urin von Menschen, Kaninchen, Ratten, Hunden und Schweinen wurden untersucht. Bemerkenswerte Unterschiede wurden je nach Gattung festgestellt.

2. Der Vergleich mit dem synthetischen 7-Oxypelentan mittels Papierchromatographie, -iontophorese, UV- und IR-Spektren bewies die Identität mit dem aus menschlichem Urin gewonnenen Hauptprodukt, in Übereinstimmung mit der Vermutung von *Hais* und *Morávek* (1950) und den Ergebnissen von *Burns* u. Mitarb. (1952). Fur ein weiteres Produkt aus Menschenharn wurde die Struktur von α-(4-Oxycumarinyl-3)-α-(4,7-dioxycumarinyl-3)-Essigsaure vorgeschlagen.

3. Die Entgiftung des Pelentans bei Kaninchen erfolgt vorwiegend hydrolytisch und ergibt Di-(4-oxycumarinyl-3)-Essigsaure, 7-Oxypelentan wurde jedoch *ebenfalls nachgewiesen*.

4. Bei Hunden hält der Blutspiegel von Pelentan relativ lange an, im Harn wird eine Vielzahl von Stoffwechselprodukten nachgewiesen, Pelentan geht unverändert in die Hundemilch uber.

5. Eine gute Übereinstimmung zwischen dem Blutspiegel von Dicumarin und der individuellen Empfindlichkeit von Kaninchen wurde festgestellt.

6. Die hohe und lang andauernde gerinnungshemmende Wirksamkeit von 2-Desoxypelentan bei Hunden stimmt mit seinem hohen und lang anhaltenden Blutspiegel uberein.

Résumé. 1. Il s'agit d'une étude concernant les produits métaboliques du pelentan, de ses homologues et d'autres dérivés de l'hydroxy-4-coumarine dans l'urine de l'homme, du lapin, du rat, du chien et du porc Nous avons trouvé de remarquables différences selon les espèces

2. La chromatographie sur papier, l'iontophorèse sur papier et les spectres UV et IR ont révélé l'identité de l'hydroxy-7-pelentan synthétique et des produits principaux provenant de l'urine humaine comme *Hais* et *Morávek* l'avaient supposé (1950) et comme *Burns* et coll. l'avaient démontré (1952). La structure de l'acide α-(hydroxy-4-coumarinyl)-α-(dihydroxy-4,7-coumarinyl)-acétique est attribuée à un autre produit majeur tiré de l'urine humaine.

3 Chez le lapin on a découvert que la détoxication du pelentan procède principalement par hydrolyse, elle produit l'acide di-(hydroxy-4-coumarinyl-3)-acétique, mais on a aussi trouvé du hydroxy-7-pelentan.

4. Chez le chien, les taux sanguins du pelentan sont relativement élevés et on décèle une variété de métabolites urinaires. Le pelentan est excrété inaltéré dans le lait de chienne.

5. On a trouvé une corrélation entre les taux sanguins de la dicoumarine et la sensibilité individuelle des lapins

6 L'activité remarquable et prolongée du désoxy-2-pelentan est d'accord avec les taux sanguins élevés et prolongés de cette substance

Der Einfluß der Substitution in 4-Oxycumarin-Derivaten auf die Gerinnungsvalenz des Blutes

W. G. Stoll und F Litvan

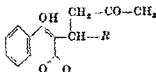
Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. Geigy AG., Basel (Schweiz)

Mit der Synthese von Warfarin haben *K P. Link* u. Mitarb (3) eine Verbindung geschaffen, die einen derart starken Eingriff in das Gerinnungssystem des Blutes erlaubte, daß sich damit sogar ein neues, nicht therapeutisches Anwendungsgebiet erschließen ließ, nämlich die Verwendung als Rodenticid Wir hatten uns vor Jahren zwei Aufgaben auf dem Gebiet der blutgerinnungshemmenden Stoffe gestellt

1. Synthese von Verbindungen, die den rodenticiden Effekt von Warfarin zeigen, für höhere Tiere und den Menschen aber weniger giftig sind,

2. Synthese von Verbindungen, die in ihren blutgerinnungshemmenden Eigenschaften denen des Tromexans entsprechen, diese Wirkung aber schon in bedeutend kleineren Dosen entfalten, d h einerseits eine möglichst rasche Senkung derjenigen Faktoren bewirken die für die Gerinnung des Blutes in vivo verantwortlich sind, anderseits aber auch wieder in kurzer Zeit aus dem Blutkreislauf ausscheiden oder rasch zu unwirksamen und harmlosen Metaboliten abgebaut werden, so daß eine unmittelbare Normalisierung der Gerinnungsvalenz folgt.

Im Rahmen dieser Aufgaben haben wir unter anderm auch eine Anzahl warfarinähnlicher Verbindungen hergestellt, und es ist einigermaßen überraschend, daß die vorläufige Lösung der beiden Aufgaben bei Stoffen liegt, die rein chemisch betrachtet sowohl mit Warfarin als auch unter sich nahe verwandt sind

A 

Das Warfarinmolekül (A: *R* = Phenyl) bietet dem Chemiker eine Menge von Möglichkeiten, um daraus neue Derivate herzustellen. Im folgenden soll nur über Verbindungen berichtet werden, die der allgemeinen Formel A entsprechen, d. h. bei denen der Phenylrest *R* des Warfarin substituiert wurde. Bereits *K. P. Link* u. Mitarb. (3) hatten Derivate hergestellt, bei denen der Phenylrest durch Methyl-, Methoxy- oder Methylendioxygruppen

(II, III, IV) substituiert war. Diese Verbindungen unterscheiden sich sowohl im Rodenticidtest bei Ratte und Maus als auch bei der Prüfung nach oraler Verabreichung am Kaninchen auf blutgerinnungshemmende Wirkung, im folgenden kurz als Anticoagulantiaprüfung bezeichnet, kaum vom Warfarin.

Die Einführung eines *Halogens* in den Phenylrest bringt in bezug auf rodenticide Wirkung und Verlängerung der Blutgerinnungszeit beim Kaninchen keine größeren Differenzen gegenüber den von *K. P. Link* beschriebenen Stoffen. Im Vergleich zu Warfarin erwiesen sich jedoch einige davon allgemein als weniger toxisch; so zeichnet sich besonders die p-Chlorverbindung (X) (2) durch eine auffallend niedere akute Toxizität aus (2). Aus diesem Grunde wurde diese Verbindung als Wirkstoff (Cumachlor) für das Rodenticidpräparat Tomorin gewählt (5). Bei den Dichlorverbindungen fällt auf, daß Verbindungen, die in p-Stellung kein Chlor mehr tragen (XV, XVI) ihre blutgerinnungshemmende Wirkung weitgehend verlieren, was sich sowohl im Rodenticidtest als auch in der Anticoagulantiaprüfung eindeutig zeigen läßt. Höher chlorierte Verbindungen (XVII, XVIII) sind ganz unwirksam.

Eine physiologisch interessante, neue Gruppe entstand, als wir Nitrogruppen in den Phenylrest einführten. Im Rodenticidtest erwiesen sich die neuen Verbindungen (XIX, XX, XXI, XXII) zwar nur wenig schwächer wirksam als der unsubstituierte oder monohalogenierte Körper. Die Beobachtungen im Rodenticidtest beziehen sich nur auf Ratten und Mäuse. Es scheint, daß diese niederen Nager sehr empfindlich auf die nitrierten Verbindungen reagieren, denn bei der Prüfung am Kaninchen zeigte es sich, daß deren Einfluß auf die Gerinnungsvalenz des Blutes ganz anders ist als derjenige der bis jetzt beschriebenen Verbindungen. Schon mit relativ kleinen Dosen erreicht man innert 24 bis 48 Stunden eine therapeutisch genügende Verlängerung der Gerinnungszeit, die sich mit noch kleineren täglichen Dosen auf dem gewünschten Niveau halten läßt, ohne daß sich ein Kumulationseffekt bemerkbar macht. Nach Absetzen des Präparates steigt die Gerinnungsvalenz des Blutes in kurzer Zeit wieder zur Norm an. Auf Grund weiterer pharmakologischer Untersuchungen erwies sich besonders das 3-[α-(4'-Nitrophenyl)-β-acetyläthyl]-4-oxycumarin (G 23350) als interessant (6).

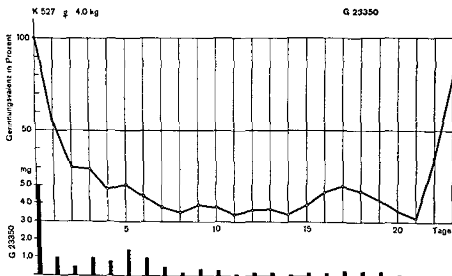


Abb 1

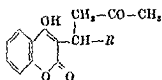


Tabelle 1

		R		Smp. °C.	Rodenticid-test*	Anticoagulantsprüfung am Kaninchen**
Warfarin	I		(3)	161	++++	—
	II	$-CH_3$	(3)	174–176	++++	—
	III	$-OCH_3$	(3)	163–165	++++	—
	IV	$O-CH_2$, $-O$	(3)	185–187	++++	—
	V	CF_3		165–167	++	—
	VI	–F		164–166	+++	—
	VII	–Br		164–166	+++	—
	VIII	Cl		142–145	++++	—
	IX	Cl		166–168	++++	—
umachlor	X	–Cl		163–164	++++	—
	XI	Cl, $-CH_3$		154–158	+++	—
	XII	CH_3, –Cl		155–158	++++	—
	XIII	Cl, –Cl		175–176	+++	—
	XIV	Cl, –Cl		177–180	+++	V

Tabelle 1 (Fortsetzung)

		R	Smp. °C.	Rodenticid-test*	Anticoagulantia-prüfung am Kaninchen**
	XV	Cl, Cl	145–147	+	0
	XVI	Cl, Cl	242–244	+	0
	XVII	Cl, –Cl, Cl	274–277	0	0
	XVIII	Cl, Cl, –Cl, Cl, Cl	240–241	0	0
	XIX	NO_2	186–190	+++	V
G 23350[1]	XX	–NO_2	191–192	+++	V
	XXI	NO_2, –CH_3	204–208	+++	V
	XXII	NO_2, –Cl	213–215	+++	V
	XXIII	–NH–CO–CH_3(1)	140–150	+++	—

* Rodenticidtest.

++++ = sehr stark wirksam
+++ = gut
++ = mäßig wirksam
+ = schwach wirksam
0 = unwirksam

** Anticoagulantiaprüfung:

— = lang wirkend
V = starke, aber flüchtige Wirkung
0 = praktisch ohne Einfluß auf die Gerinnungsvalenz

[1] Das Präparat G 23350 kommt in Kürze in den Handel als «Sintrom».

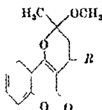


Tabelle 2*

		R	Smp. °C	Rodenticid-test	Anticoagulantiaprüfung am Kaninchen
Cyclocumarol	XXIV	(3)	166	++++	—
G 23696	XXV	—Cl	181–182	+++	—
	XXVI	NO_2	178–179		V
	XXVII	$—NO_2$	195–196		V

* Zeichenerklärung siehe Tab. 1

Das Reduktionsprodukt der p-Nitroverbindung bzw. das acetylierte Amin (XXIII) zeigt hingegen wieder die Eigenschaften des unsubstituierten Körpers, d. h. eine ausgesprochen kumulative Tendenz. Diese Verbindung ist inzwischen auch von anderer Seite (1) als Rodenticid vorgeschlagen worden.

K. P. Link u. Mitarb. (3) schufen durch Acetalisierungsreaktion des Warfarin (I) die unter der Bezeichnung Cyclocumarol bekannte Verbindung (XXIV). Diese läßt sich in der Anticoagulantiaprüfung zwar besser steuern als Warfarin, muß aber doch wie letzteres zu

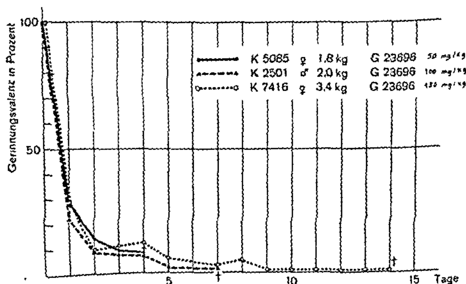


Abb. 2.

den langwirkenden Cumarinderivaten gezählt werden. Wir haben seinerzeit auch die p-Chlorverbindung (X) in das zyklische Acetal (XXV) übergeführt. Während dieses im Rodenticidtest gegenüber dem Ausgangsprodukt eher schwächer wirksam war, führen in der Anticoagulantiaprüfung am Kaninchen schon ein- bis zweimalige relativ kleine Dosen zu fatalen Wirkungen (vgl. Beispiele in Abb 2). Ähnliche Beobachtungen sind auch von *Jürgens* (4) mit dieser Verbindung beschrieben worden Die analogen zyklischen Acetale der Nitroverbindungen (XXVI, XXVII) zeigen hingegen wieder den sehr starken, aber flüchtigen Einfluß auf die Gerinnungsvalenz des Blutes am Kaninchen.

Die biologisch starken Unterschiede zwischen den halogensubstituierten und nitrogruppensubstituierten Verbindungen lassen sich nicht durch Löslichkeitsdifferenzen erklären, denn die Körper beider Gruppen sind praktisch unlöslich in Wasser. Es ist zu hoffen, daß die weiteren Stoffwechseluntersuchungen Aufschluß über den Einfluß der Nitrogruppe auf die Bildung von Metaboliten und die überraschend schnelle Ausscheidung aus dem Blutkreislauf bringen werden

1 *Delmar, G. S* et al U. S Pat. 2 651 591 (1953) – 2 J R Geigy AG D. Pat 584 500 (1950) – 3. *Ikawa, M., Stahmann, M. A*, und *Link, K P* J. Amer chem. Soc 66, 902 (1944). *Stahmann, M. A*, et al. U. S. Pat 2 427 578 (1945). – 4. *Jürgens, R* Schweiz. med Wschr. 83, 471 (1953). – 5. *Reiff, M.*, und *Wiesmann, R.* Acta trop. (Basel) 8, 97 (1951) – 6. *Stoll, W*, und *Litvan, F* (Geigy), U. S Pat 2 648 682 (1950).

Zusammenfassung. Durch Einführung bestimmter neuer Substituenten in den Phenylrest des Warfarinmoleküls wurden neue, interessante Verbindungen erhalten. Monohalogenverbindungen erwiesen sich sowohl im Rodenticidtest an Mäusen und Ratten wie auch im Anticoagulantiatest beim Kaninchen als stark kumulierend. Mit steigender Anzahl von Chloratomen im Phenylrest nimmt die gerinnungshemmende Wirkung stark ab. Die Monohalogenverbindungen zeigen, im Gegensatz zum Stammkörper, eine auffallend niedere akute Toxizität. Sie eignen sich vorteilhaft als rodenticide Wirksubstanzen, insbesondere das p-Chlorderivat (Cumachlor) Verbindungen, die im Phenylrest durch eine Nitrogruppe substituiert sind, zeigen in kleinsten Dosen einen starken, aber nur kurzdauernden Effekt auf die Blutgerinnungszeit des Kaninchens. Eine kumulierende Tendenz ist nicht erkennbar. Es ergeben sich aus diesen Beobachtungen Möglichkeiten für neue therapeutische Präparate. Als besonders interessant erwies sich das 3-[α-(1'-Nitrophenyl)-β-acetyläthyl]-4-oxycumarin (G 23350)

Résumé. Des composés intéressants furent obtenus par de nouvelles substitutions dans le groupe phényle de la molécule du warfarin. Les composés monohalogénés montrèrent une forte tendance à l'accumulation, aussi bien dans les essais où ils furent employés comme rodenticides (souris et rats), que dans les expériences où ils furent administrés comme anticoagulants (lapins). L'action anticoagulante décroît fortement lorsque le nombre des atomes de chlore augmente dans le groupe phényle. Contrairement à la substance de base, les substitués monohalogénés ont une toxicité aigue nettement plus faible. Ils sont spécialement indiqués comme substances actives pour rodenticides, en particulier le dérivé chloré ayant le chlore en position para (coumachlore). Lorsque le groupe phényle comprend une fonction nitro, on obtient des substances qui, à très faible dose déjà, possèdent une action forte, mais de courte durée, sur le temps de prothrombine du lapin On n'observe pas de tendance à l'accumulation. Ces travaux laissent entrevoir des possibilités pour de nouveaux produits thérapeutiques L'un des plus intéressants de ceux-ci est la 3-[α-(4'-nitrophényl)-β-acétyléthyl]-4-hydroxycoumarine (G 23350)

Summary. Interesting chemicals were obtained by new substitutions in the phenyl group of the warfarin molecule. Monohalogenated compounds proved to have a strong tendency to accumulate, and this as well in rodenticide tests with mice and rats as in administration as anticoagulants to rabbits. The anticoagulant action decreases strongly when the number of chlorine atoms increases within the phenyl group. Contrary to the basic substance the monohalogenated compounds have a markedly less acute toxicity. They are particularly indicated as active ingredients for rodenticides, especially the chlorinated derivative in which the chlorine atom is in para position (coumachlor). When the phenyl group contains the nitro function, substances are obtained which possess, at low dosage already, a strong, but short action on the prothrombin time of the rabbit. No tendency to accumulation is noticed. These facts open new possibilities for therapeutic products, the most interesting of these being 3-[α-(1'-nitrophenyl)-β-acetylethyl]-4-hydroxycoumarin (G 23350)

Tierexperimentelle Untersuchungen über ein neues 4-Oxycumarin-Derivat: Geigy 23350[1]

C. Montigel und R. Pulver

Pharmakologische Laboratorien der J. R. Geigy AG, Basel (Schweiz) – Leiter Prof. R. Domenjoz

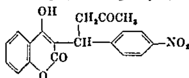
Zwischen den *einzelnen 4-Oxycumarin-Derivaten, die als Antikoagulantien* Verwendung finden, bestehen erhebliche Unterschiede der Aktivität, des Wirkungscharakters, der Toxizität und der Verträglichkeit. Bezüglich des Wirkungscharakters lassen sich zwei verschiedene Typen unterscheiden: einerseits Präparate mit kurzer Wirkungsdauer, die eine rasche aber nur flüchtige Senkung der Gerinnungsvalenz verursachen, wie das Tromexan; anderseits Präparate, die die Gerinnungsvalenz eher langsam senken, deren Wirkungsdauer aber bedeutend länger ist. Zu dieser Gruppe gehört das Dicumarol, aber auch Präparate mit extrem langer Wirkungsdauer, die als Rodenticide Verwendung finden, wie Cumachlor und Warfarin (1).

Für die Durchführung einer möglichst wirkungsvollen, aber gefahrlosen Therapie thromboembolischer Erkrankungen mit Cumarinen dürfte ein Präparat besonders geeignet sein, das *eine rasche Senkung der Gerinnungsvalenz bewirkt, diese Senkung* eine gewisse Zeit hindurch aufrechterhält, dann aber im Gegensatz zum Dicumaroltyp eine rasche Rückkehr der Gerinnungsvalenz zur Norm gestattet. Das Präparat sollte hochaktiv sein, also in kleinen Dosen wirken, eine möglichst geringe Toxizität und eine gute Verträglichkeit besitzen.

Unter der sehr großen Anzahl von Substanzen, die wir in den letzten *Jahren* auf ihre Eignung als Antithrombotica untersucht haben, schien uns das Präparat G 23350, das von *Stoll* und *Litvan* synthetisiert wurde, am ehesten diesen Forderungen zu entsprechen. Wir haben deshalb diese Substanz *sowohl toxikologisch* als auch bezüglich des gerinnungsphysiologischen Verhaltens eingehend am Tier untersucht und mit Tromexan einerseits und Cumachlor anderseits verglichen. Die Resultate dieser Untersuchungen *sollen* im folgenden *kurz* mitgeteilt werden.

[1] Das Präparat kommt in Kürze in den Handel als «Sintrom».

Chemie. G 23350 ist chemisch 3-[α-(1'-Nitrophenyl)-β-acetyl-äthyl]-4-oxycumarin der Formel

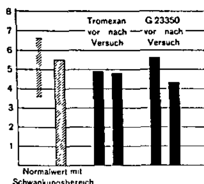


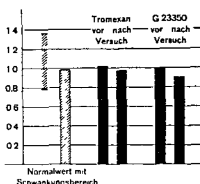
Das Molekulargewicht beträgt 353. Die Substanz stellt ein weißes kristallines Pulver von F = 191–192° C dar. Sie ist geruch- und geschmacklos.

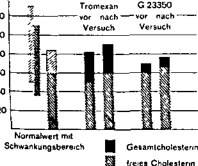
Toxizität. Das Präparat erwies sich beim Menschen als rund 10mal, beim Kaninchen als rund 50mal aktiver als Tromexan. Trotzdem liegt die akute Toxizität bei der Maus noch 1,75mal, bei der Ratte 1,25 mal unter derjenigen von Tromexan. In Tab. 1 ist die akute Toxizität von G 23350 derjenigen von Tromexan und Phenylindandion gegenübergestellt.

Tabelle I
Akute Toxizität von G 23350, Tromexan und Phenylindandion (D. L. 50 p. o. in mg/kg)

	Maus	Ratte
G 23350	1470	1000
Tromexan	840	880
Phenylindandion	175	175







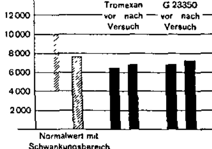


Abb. 1

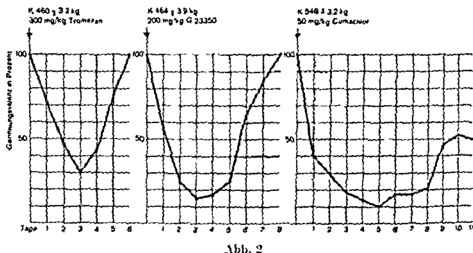


Abb. 2

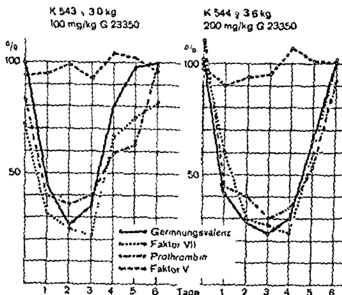


Abb. 3.

Dauerbehandlung. Kaninchen konnten mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 0,5 mg/kg peroral unter Kontrolle der Gerinnungsvalenz während mehr als zwei Monaten *ohne* Nachteil behandelt werden. Bei solchen Versuchen *periodisch* alle 6–10 Tage und am Ende der Versuche durchgeführte Kontrollen des Blutstatus und des Cholesterins ergaben keine pathologischen Veränderungen. In Abb. 1 sind die Mittelwerte der Resultate solcher Kontrollen *an* je 5–10 Tieren am Ende der Versuche zusammengestellt. Zum Vergleich sind die aus je 30–40 Tieren gewonnenen Normalwerte und ihre Schwankungsbreite mitgezeichnet. Mäuse vertrugen perorale Dosen von *10 mg/kg G 23350* täglich während 3 Wochen ohne *sichtbaren* Nachteil, obschon die Gerinnungsvalenz teilweise unter 5% sank. Vergleichsweise starben mit 10 mg/kg Cumachlor täglich innerhalb von 10 Tagen alle Tiere. Toxische Leberschäden nach G 23350 konnten bei der Maus nicht nachgewiesen werden, während *sich* nach Cumachlor in kurzer Zeit eine totale zentrolobuläre feintropfige Verfettung der Leberzellen zeigte.

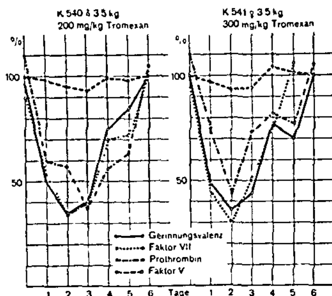


Abb. 4.

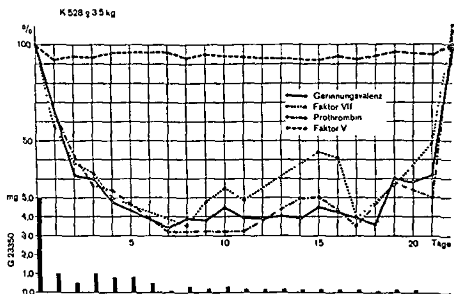


Abb. 5.

Gerinnungsphysiologie. Gerinnungsphysiologisch zeichnet sich G 23350 dadurch aus, daß bei Verabreichung einer Einzeldosis die Senkung der Gerinnungsvalenz ebenso rasch erfolgt wie beim Tromexan, die Wirkung aber nicht so schnell reversibel ist. In Abb. 2 ist die … iexan und Cuma- … ungsvalenz nach … lang anhaltende

Dadurch, daß bei G 23350 zwischen dem Zeitpunkt der größten Wirkung und dem Wiederanstieg der Gerinnungsvalenz eine gewisse Zeitspanne liegt, wird es möglich, bei langer

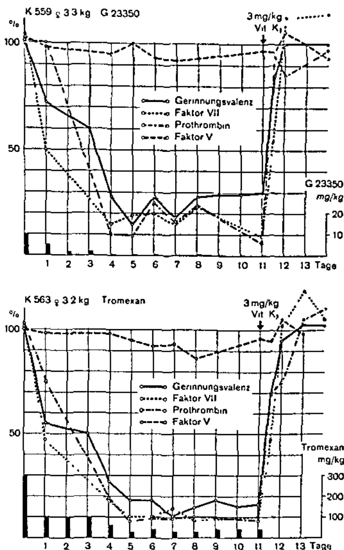


Abb. 6.

dauernder Behandlung mit Leichtigkeit ein konstantes Niveau einzuhalten Dabei muß nie befurchtet werden, daß die Wirkung nach Absetzen des Praparats nicht rasch reversibel sei

Wir haben ausgedehnte Untersuchungen uber die Beeinflussung einzelner Gerinnungsfaktoren durch G 23350 an Kaninchen durchgefuhrt Die Messungen wurden nach den Methoden von *Koller* u. Mitarb. (2) vorgenommen Prinzipielle Unterschiede gegenuber andern Cumarinderivaten haben sich erwartungsgemaß nicht ergeben.

Der Faktor V wird praktisch nicht verandert, der Faktor VII wird in ahnlichem Ausmaß gesenkt wie die Gerinnungsvalenz. Das Prothrombin wird nach Einzeldosen eher etwas weniger, bei chronischer Belastung eher etwas mehr gesenkt als der Faktor VII In Abb 3 ist das Verhalten der einzelnen Faktoren und der Gerinnungsvalenz nach Einzeldosen von 100 und 200 mg/kg G 23350 beim Kaninchen dargestellt. Abb. 4 zeigt analoge Versuche mit 200 und 300 mg/kg Tromexan zum Vergleich. Ein Beispiel fur das Verhalten der Faktoren und der Gerinnungsvalenz bei chronischer Belastung mit G 23350, ebenfalls am Kaninchen, zeigt Abb. 5.

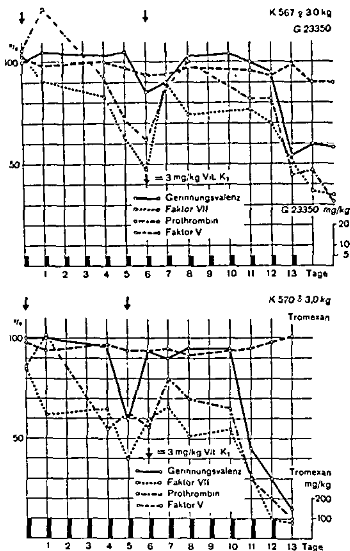


Abb. 7.

In besonderen Versuchsreihen haben wir die Wirkung des Vitamins K_1 auf die durch G 23350 gesenkte Gerinnungsvalenz studiert. Es wurden zwei verschiedene Versuchsserien durchgeführt. Bei einer ersten Gruppe von Tieren wurde zunächst die Gerinnungsvalenz auf niedere Werte eingestellt und mehrere Tage auf einem Niveau von 15–30% gehalten. Dann wurde Vitamin K_1 intravenös gegeben und 12 Stunden später die Gerinnungsvalenz wieder bestimmt. Sie zeigte dann in den meisten Fällen Werte zwischen 70 und 100%. Außer der Gerinnungsvalenz wurden auch in diesen Versuchen die Faktoren V und VII und das Prothrombin bestimmt. Je ein Beispiel mit G 23350 und Tromexan aus dieser Versuchsserie ist in Abb. 6 dargestellt. Die sehr rasche Normalisierung der Gerinnungsvalenz nach Vitamin K_1 kommt deutlich zum Ausdruck. Das Prothrombin wurde in allen diesen Versuchen schneller als der Faktor VII restituiert. In den Versuchen mit Tromexan erhöhte sich die Gerinnungsvalenz zunächst stets auf übernormale Werte, während das nach G 23350 nie beobachtet werden konnte.

Bei der zweiten Versuchsserie wurde gleichzeitig Vitamin K_1 und G 23350 bzw. Tromexan gegeben Je ein Beispiel dieser Versuche zeigt Abb. 7. Mit 3 mg/kg Vitamin K_1 läßt sich die Gerinnungsvalenz 4–5 Tage trotz den hohen täglichen Dosen von 5 mg/kg G 23350 bzw 100 mg/kg Tromexan praktisch normal halten. Das Prothrombin zeigt nach einem kurzen Anstieg dauernd sinkende Tendenz. Der Faktor VII beginnt von Anfang des Versuchs an mehr oder weniger abzufallen. Wird nach 4–5 Tagen eine erneute Vitamindosis appliziert so wird die Gerinnungsvalenz wieder normalisiert Das Prothrombin und der Faktor VII steigen ebenfalls wieder an Dabei reagiert das Prothrombin sensibler auf Vitamin K_1 als der Faktor VII. Die Gerinnungsvalenz bleibt wieder während 4–5 Tagen praktisch normal, während der Faktor VII und das Prothrombin bald wieder fallende Tendenz zeigen Der Faktor V wird nicht beeinflußt 5 Tage nach der zweiten Vitamindosis beginnt auch die Gerinnungsvalenz wieder abzusinken und erreicht dann ohne erneute Vitamingaben mehr oder weniger schnell therapeutische Werte

Berücksichtigt man, daß die in diesen Versuchen angewendeten Cumarindosen bei G 23350 10fach, bei Tromexan 5fach höher waren als diejenigen, die normalerweise für die Senkung der Gerinnungsvalenz auf therapeutische Werte erforderlich sind, so kann man sich ein Bild davon machen, in wie hohem Maße die normale Empfindlichkeit des Organismus für Cumarine durch Vitamin K_1 verändert wird

1. *Reiff, M*, und *Wiesmann, R* Acta trop (Basel) 8, 97 (1951). – 2. *Koller, F*, *Loeliger, A*, und *Duckert, F.* Rev Hématol 7, 156 (1952)

Zusammenfassung. Die biologischen Eigenschaften eines neuen 4-Oxycumarin-Derivats, G 23350, wurden am Tier studiert

Es hat sich ergeben, daß G 23350 ein Anticoagulans von hoher Aktivität und geringer Toxizität ist Sein spezifischer gerinnungsphysiologischer Wirkungscharakter gestattet eine rasche Senkung der Gerinnungsvalenz bei leichter Steuerbarkeit und schneller Erholung nach Beendigung der Verabreichung der Substanz

Das Verhalten einzelner Gerinnungsfaktoren wurde untersucht. Dabei konnten keine Besonderheiten gegenüber andern Cumarinen festgestellt werden Der Faktor V wird nicht oder kaum beeinflußt Die Bildung des Faktors VII und des Prothrombins wird in ungefähr gleichem Ausmaß gehemmt.

Vitamin K_1 erwies sich auch gegenüber G 23350 als wirksames Antidot

Résumé. Les propriétés biologiques d'un nouveau dérivé de la 4-hydroxycoumarine, G 23350, furent étudiées sur [illegible]

Les expériences faites mo [illegible] était un anticoagulant très efficace et de faible toxicité Ses propriétés [illegible] ulation rendent possible une baisse rapide de la coagulabilité, qui reste [illegible] e, et ménagent un rapide retour à la normale après arrêt de la médication.

Les auteurs examinèrent le comportement de divers facteurs de la coagulation. Il ne fut noté aucune différence par rapport aux autres dérivés de la coumarine Le facteur V n'est pas ou guère influencé. La formation du facteur VII et de la prothrombine est inhibée de façon sensiblement égale

La vitamine K_1 s'est montré être un antidote efficace contre le G 23350.

Summary. The biologic properties of G 23350, a new 4-hydroxy-coumarine derivative, were investigated in animal tests

The results showed that G 23350 was a most effective anticoagulant with low toxicity. Its specific characters in the physiological processes of coagulation make it possible to attain

a rapid fall of the coagulation valency together with easy management and rapid recovery after the end of medication.

The author examined the behaviour of some factors of coagulation. They did not observe anything special in comparison with other coumarine derivatives. Factor V is not, or hardly, influenced at all. The formation of factor VII and of prothrombin is inhibited approximately to the same amount.

Vitamine K_1 proved to be an efficacious antidote to G 23350.

Diskussion

F. K. Beller, Gießen (Deutschland): **Experimentelle Untersuchungen über das Präparat G 23350.** Wir hatten Gelegenheit, uns klinisch und experimentell mit dem Präparat G 23350 der Firma Geigy zu beschäftigen. Das alte Tromexan hatte zwar den Vorteil des schnellen Wirkungseintrittes und der raschen Normalisierung der Prothrombinwerte nach Absetzen der Behandlung. Dies führte aber dazu, daß die Einzeldosen mehrfach unterteilt über den Tag gegeben werden mußten. Weiterhin vertrugen manche Patienten dieses Präparat schlecht, was allerdings durch Verabreichung der Tabletten in Oblaten verhindert werden konnte. Alle diese Erscheinungen haften dem neuen Präparat nicht mehr an. Es ist ausgezeichnet verträglich – selbst wenn man die gesamte Einzeldosis von 7 Tabletten auf einmal gibt – der Wirkungseintritt ist genau so schnell wie beim alten Präparat, die Ausscheidung gerade so verlangsamt, daß Prothrombinzeitschwankungen nicht mehr auftreten und andererseits die Charakteristik des Präparates als kurz wirksamen Dicumarinderivates nicht verloren geht.

Als Initialdosis hat sich eine Menge von 6–7 Tabletten (= 24–28 mg) bewährt, am 2. Tag werden 3 Tabletten verabreicht. *Der Faktor VII sinkt bereits nach 8 Stunden signifikant ab*, das reine Prothrombin vermindert sich später, wie dies auch von anderen Cumarinen schon beschrieben worden ist. Nach 24 Stunden spätestens ist die erforderliche Senkung des gesamten Prothrombinpotentials erreicht, *parallel gehend mit einer Verlängerung des Heparintoleranztestes und des Thrombelastogrammes.*

24 Stunden nach *Absetzen des Mittels ist die Normalisierung* der Werte so weit fortgeschritten, daß das Prothrombinpotential, also Prothrombin und Faktor VII, ebenso wie Heparintoleranz und Thrombelastogramm aus dem Gefahrenbereich heraus sind. Auf Vitamin K_1 spricht das Präparat prompt an. 50 mg führen schon innerhalb 3 Stunden zu *einer* weitgehenden Normalisierung der Werte, *worin ebenfalls Thrombelastogramm* und *Heparintoleranz* eingeschlossen sind. *Es ist aber* gerade der Vorteil der kurz wirkenden Präparate, daß durch die rasche Normalisierung nach Absetzen des Mittels Vitamin K_1 weit mehr entbehrlich erscheint als bei Langzeit-Cumarinen.

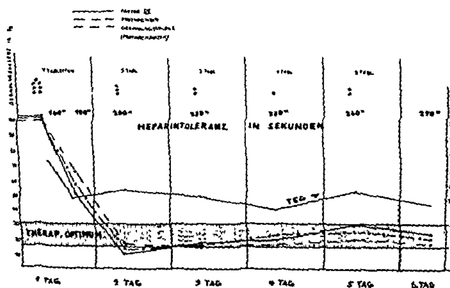


Abb. 1. Abfall der Prothrombinwerte nach Verabreichung von G 23350.

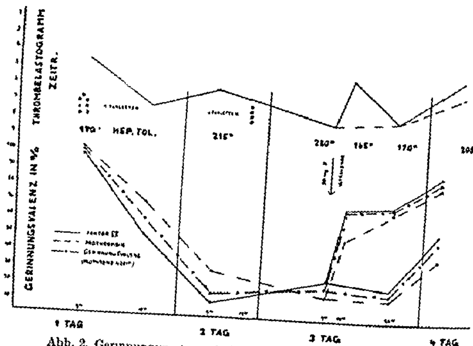


Abb. 2. Gerinnungswerte nach G 23350 mit und ohne Vitamin K_1.

Ein entscheidender Vorteil des neuen Präparates gegenuber Tromexan liegt in der Verringerung der Substanzmenge, die nun bezuglich der Initialdosis dem Marcumar nicht nachsteht. Allerdings be notigt man fur die Dauerbehandlung wegen der fluchtigeren Wirkung etwas mehr Substanz.

Die Tabelle zeigt das molekulare Wirkungsverhältnis fur die Initialdosis, errechnet aus dem Molekulargewicht und der wirksamen Menge in mg fur die Präparate: Tromexan, Dicumarol, Pyran, Marcumar und das neue Präparat G 23350

	Tromexan	Dicumarol	Pyran	Marcumar	G 23350
Molekulargewicht	408	336	322	280	353
Menge (mg)	3000	600	150	21	24
Molekulares Wirkungsverhältnis	106	26	7	1	1

Dem Therapeuten bleibt nur noch, die Entscheidung zwischen einem kurz wirksamen und einem lang wirksamen Cumarinpräparat zu treffen. Ob man ein lang oder ein kurz wirksames Cumarinpräparat wählt, ist nicht so sehr eine Frage prinzipieller Natur als vielmehr der Indikation und der laborato riumsmäßigen Überwachung. Denn sind die letzteren Voraussetzungen nicht eindeutig erfullt, so ist die Verabreichung eines kurz wirksamen Präparates trotz Vitamin K_1 erheblich weniger gefährlich. Wir wollen damit nicht ausdrucken, daß bei dem neuen Präparat eine Laboratoriumskontrolle ent behrlich wäre Es erscheint aber der Hinweis gerechtfertigt, daß die Verabreichung von Vitamin K_1 bei der Thrombose immer ein Risiko darstellt und die Steuerung mit einem kurz wirksamen Prä parat erheblich leichter ist als mit einem lang wirksamen, bei dem eine Steuerung mit Vitamin K_1 wohl nur dem versierten Therapeuten vorbehalten bleiben kann.

Zusammenfassung. – Es wird uber das Verhalten von Faktor VII, Prothrombin, Quick-Zeit, Thromb elastogramm und Heparintoleranz nach peroraler Verabfolgung des Geigy-Präparates G 23350 be richtet. Als Initialdosis haben sich 7 Tabletten bewährt, am nächsten Tag 3–4 Tabletten. Die Erhal tungsdosis beträgt 1–3 Tabletten pro die Prothrombinspiegelschwankungen treten nicht auf, so daß es nicht erforderlich ist, das Medikament uber den Tag zu verteilen. Die Ansprechbarkeit des Pro thrombinpotentials nach Vitamin K_1 wird dargestellt. Das molekulare Wirkungsverhältnis beträgt bei Tromexan 106, bei dem neuen Präparat 1.

Résumé. – L'action du G 23350 sur le comportement du facteur VII, de la prothrombine, du temps de Quick, du test de tolérance à l'héparine et du thrombélastogramme est décrite dans ce travail. Une dose initiale de 7 comprimés, puis 3–4 comprimés le jour suivant suffisent. Dose d'entretien: 1–3 comprimés par jour. La dose quotidienne peut être donnée en une seule fois sans devoir être répartie sur toute la journée, le taux de prothrombine ne présentant pas de fluctuation. Description de l'action de la vitamine K_1. L'action de 106 molécules de tromexan équivaut à celle de 1 molécule G 23350.

Summary. – The author discusses the behaviour of factor VII, prothrombin, Quick test time, thrombelastogram and heparin tolerance after administration of the Geigy product G 23350, given per os. As initial dosis 7 tablets, at the next day 3–4 tablets, have proved to be sufficient. Maintaining dose 1–3 tablets. Jumping of prothrombin level does not occur, the daily dose can therefore be administered at one occasion. The reaction to vitamin K_1 is shown. The molecular activity in tromexan comes to 106, in the new preparation to 1.

J. L. Beaumont, Paris (France): Le G 23350, dérivé de la coumarine récemment synthétisé, a été administré à 36 patients, 29 hommes et 7 femmes. Les 36 cas comprennent: 18 traitements curatifs (7 thromboses veineuses, 6 thromboses coronariennes, 4 thromboses artérielles pulmonaires, 1 thrombose sylvienne), 18 traitements préventifs d'une thrombose menaçante (3 insuffisances cardiaques soumises à un traitement par la digitaline et les diurétiques mercuriels, 6 fibrillations auriculaires réduites par la quinidine, 2 maladies mitrales ayant donné lieu à des embolies, 2 rétrécissements mitraux récemments opérés, 2 cas de cœur pulmonaire chronique, 3 cas d'angor sévère). L'effet de la drogue a été contrôlé par des mesures quotidiennes de l'activité de prothrombine (*Quick*) et de la tolérance à l'héparine in vitro (*Soulier* et *Le Bolloch*). Les résultats enregistrés conduisent aux conclusions suivantes:

1. Le G 23350 est actif per os et entraîne, comme les autres dérivés de la dicoumarine, une diminution de l'activité de prothrombine et de la tolérance à l'héparine in vitro. 2. Les doses quotidiennes [illegible] lorsque la dose quotidienne est donnée en une fois. 4. L'action sur l'activité de prothrombine est plus rapide *encore que celle de l'ester éthylique de la dicoumarine. Une baisse au dessous de 30% est* obtenue en 24 à 36 heures. L'activité de prothrombine revient à un taux normal en 24 heures après l'arrêt du traitement 5. La vitamine K_1 est un antidote actif. 6. L'efficacité thérapeutique est comparable à celle des autres dérivés de la coumarine et la tolérance digestive est bonne. 7. Aucune hémorragie grave ne fut observée. Il y eut 3 cas de purpura bénin dont le mécanisme ne pourra être précisé que par des recherches ultérieures.

Preliminary Clinical Trial of Anticoagulant G 23350[1]

W. Walker

Department of Pharmacology and Therapeutics, University of St. Andrews Medical School, Queen's College, Dundee, and the Therapeutics Unit, Maryfield Hospital, Dundee (Scotland)
Director: Prof. R. B. Hunter

G 23350 is a coumarin anticoagulant with an action very similar to that of ethyl biscoumacetate and phenylindanedione, but effective in much smaller doses. I am grateful to Geigy Laboratories for sending a supply of this drug together with the results of animal experiments and of pilot clinical investigations carried out by Dr. *Aeppli* in the Frauenspital, Berne. These studies showed that the compound has a very low toxicity compared with similar preparations, and that the initial clinical dose is in the region of 20 mg, with a maintenance dose of between 4 and 12 mg.

[1] Will be in trade soon under the designation «Sintrom».

This communication describes the response of twenty patients to oral administration of G 23350. Dosage was controlled by the modified one-stage Quick test, using human brai thromboplastin. A clotting time of twice to three times the control, or 10-30% of norma on the saline dilution curve, was taken as the therapeutic level.

Four patients were given 16 mg in one dose on the first day, and 12 or 16 mg daily ther after till the therapeutic level was reached. This occurred in two patients at 48 hours, an in one at 72 hours. In the fourth patient this dosage was insufficient to give a therapeut level after four days

Ten patients were given 20 mg in one dose on the first day, followed by 4 or 8 mg on th second day. In four of these the therapeutic level was reached at 24 hours, and in the oth six at 48 hours This initial dosage is probably satisfactory in most patients, though som may require a higher dose· one patient was relatively resistant and showed a therapeut level only on the fifth day in spite of 20 mg followed by 12-16 mg daily

stage clotting times of over 40 seconds at 48 hours.

For maintenance dosage, these patients required from 2 to 8 mg daily. Of ten patients treated for ten days or longer, maintenance in the therapeutic level by daily one-stage tests was even and easy in seven, and more difficult and uneven in three (fig. 1-3). With more

Occasionally recovery was very rapid and unexpected, a sudden rise in the prothrombin activity occurring in 24 hours. This sudden recovery or "escape" was the thing that made

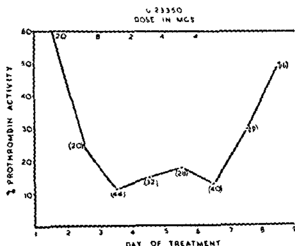


Fig. 1. Rapid induction and recovery. Satisfactory control. Figures in brackets are Quick test clotting times in seconds.

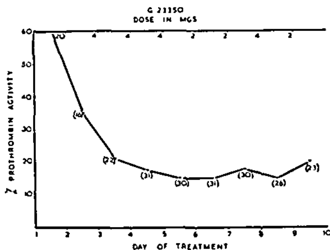


Fig. 2. Satisfactory maintenance with 2–4 mg G 23350 daily.

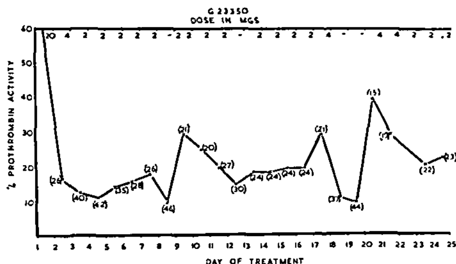


Fig 3. Case showing greater fluctuation in response to maintenance dosage.

plastin generation (2). The effect of the drug on prothrombin as such is variable, and in patients under treatment with it the prothrombin as measured by the two-stage area method of *Biggs* and *Douglas* (1) has varied from 10 to 60% of normal. A severe depression of prothrombin as distinct from factor VII is probably undesirable in coumarin therapy, as there is suggestive evidence of a possible connection between true hypoprothrombinæmia and hæmorrhage (3). Further studies with this drug should therefore include separate estimations of prothrombin No toxic effects of any kind, however, were encountered in this trial.

From these preliminary studies it is considered that more extensive clinical trial of this drug is justified.

1. *Biggs, R.*, and *Douglas, A. S.* J. clin. Path. 6, 1, 15 (1953). – 2. *Walker, W.*, and *Hunter, R. B.* J. clin. Path. 1954 (in press). – 3 *Unpublished observations.*

Summary. A preliminary clinical trial has been made of the new coumarin anticoagulant G 23350. Its mode of action is the same as that of earlier anticoagulants of this class, i.e. it acts chiefly on factor VII and intrinsic blood thromboplastin, with a variable depression of prothrombin. It is very active in low doses (20 mg), and is similar to tromexan in the rapid onset of its action and quick recovery. Experience to date suggests that response to a given dose is fairly uniform and control of maintenance dosage easily achieved, so that more extensive trial is indicated

Zusammenfassung. Es wurde eine erste klinische Prüfung des neuen Cumarin-Anticoagulans G 23350 durchgeführt. Das Mittel besitzt die gleiche Wirkung wie bereits beschriebene Antikoagulantien seiner Klasse, d. h. es wirkt hauptsächlich auf Faktor VII und auf das »intrinsic« Blutthromboplastin bei variabler Senkung des Prothrombinspiegels. Es ist bereits in kleinen Dosen (20 mg) sehr wirksam und gleicht dem Tromexan hinsichtlich der Raschheit des Eintritts und des Abklingens der Wirkung. Nach den bisherigen Ergebnissen scheint die Wirkung einer bestimmten Dosis ziemlich gleichmäßig zu sein und die Ermittlung der jeweils notwendigen Erhaltungsdosis keine Schwierigkeiten zu bereiten. Versuche an einem größeren Material sind demnach angezeigt.

Résumé. On a effectué un premier essai clinique avec le nouvel anticoagulant, la coumarine G 23350. Le médicament possède le même mécanisme d'action que celui déjà décrit pour les autres anticoagulants de la même série, il agit donc principalement sur le facteur VII et sur la thromboplastine sanguine «intrinsèque» lors de diminutions variables du taux de prothrombine. Ce produit est très actif à petites doses (20 mg); son entrée en action et la disparition de celle-ci sont rapides par là, ce dérivé ressemble au tromexan. D'après les expériences faites jusqu'à présent, la réponse à une dose déterminée est assez régulière et le dosage pendant un traitement prolongé ne présente aucune difficulté. Il serait indiqué de procéder à des essais sur un matériel plus considérable.

Expériences avec un nouvel anticoagulant

G. Scardigli et G. Guidi

Clinique médicale générale de l'Université de Florence – Directeur: Prof. E. Greppi

Au cours de nos études sur la diathèse thrombophilique et sur le traitement anticoagulant, nous avons essayé un nouveau médicament dérivé du dicoumarol, le nitro-phényl-éthyl-1-oxycoumarine, synthétisé par la Maison Geigy à Bâle sous le nom de produit G 23 350.

Nous l'avons comparé au tromexan, anticoagulant le plus employé jusqu'ici, et au marcoumar synthétisé récemment, parce que nous considérons que le dicoumarol et la phénylindanedione sont désormais surpassés dans la pratique clinique et que les deux produits susmentionnés représentent deux actions anticoagulants différentes.

Puisque pour une action anticoagulante égale il faut des doses différentes de tromexan, de marcoumar ou de G 23 350, nous avons retenu pour nos comparaisons le nombre nécessaire de comprimés pour chaque médicament. Le tromexan contient 300 mg, le marcoumar 3 mg et le G 23 350 4 mg de substance active par comprimé.

Dose unique de quatre comprimés. Avec tous les trois médicaments examinés on atteint le point minimum d'activité prothrombinique à la 24e heure. A la 48e heure, non seulement les

valeurs du complexe prothrombinique se sont normalisées, mais dans les trois cas elles ont dépassé le taux normal de 100%, avec une surcompensation qui, pour le marcoumar, atteint 130%. L'action anticoagulante la plus forte semble être celle du tromexan, tandis que l'élimination du G 23 350 commence tardivement en comparaison de celle des autres médicaments.

Rapidité d'action. Nous avons voulu contrôler l'action de doses différentes tout en administrant par la suite aux mêmes sujets du tromexan et du marcoumar. Ainsi, on a pu montrer clairement que l'action la plus rapide était exercée par le tromexan, suivi par le G 23 350. En ce qui concerne ce dernier la dose d'attaque la plus favorable semble être sans aucun doute celle de 4 comprimés (16 mg), suivis de 1 comprimé toutes les 6 heures. Ainsi le traitement devient efficace entre le 2e et le 3e jour.

Dose d'entretien. Nous avons rencontré de plus grandes difficultés dans la tentative de définir la dose d'entretien nécessaire au maintien de l'activité prothrombinique à un niveau utile mais dépourvu de danger. La sensibilité individuelle joue un rôle de tout premier plan surtout avec le dicoumarol, moins avec la phénylindanedione et encore moins avec le tromexan. Les courbes, parmi les plus caractéristiques représentant des traitements effectués avec des doses différentes de G 23 350, montrent que, même lorsque nous pensions avoir trouvé la dose juste d'entretien, il survenait quelques fois un abaissement ultérieur de l'activité prothrombinique, atteignant des zones sans aucun doute dangereuses, ce qui était sûrement dû à une cumulation du médicament Dans un cas typique avec hématurie consécutive, après 8 jours de valeurs presque stabilisées avec 1 comprimé toutes les 12 heures, les taux sont descendus rapidement jusqu'à 3% d'activité prothrombinique d'après Quick. Nous devons toutefois reconnaître que c'est l'unique sujet chez qui des complications hémorragiques se sont produites bien que nous ayons atteint dans d'autres cas des valeurs-limite d'activité prothrombinique. Alors qu'avec le marcoumar nous nous sommes trouvés souvent en présence de remarquables différences de sensibilité, celà nous est arrivé rarement avec le tromexan.

Elimination du produit et normalisation de l'activité prothrombinique La rapidité d'élévation du taux de prothrombine après traitement au G 23 350 est nettement en rapport avec le taux le plus bas atteint par l'activité prothrombinique: le retour aux valeurs normales sera d'autant plus lent que le taux de prothrombine aura été plus bas. Après le marcoumar, le rétablissement bien que plus lent semble plus régulier. Aussi bien avec l'un qu'avec l'autre médicament nous avons remarqué plusieurs fois un rebond au-delà des valeurs normales. Il est hors de doute que le tromexan apparaît, parmi les trois médicaments, comme celui présentant une accumulation moindre et une élimination plus facile 48 heures après l'arrêt du traitement, l'activité prothrombinique est pratiquement normalisée. Nous devons toutefois dire qu'avec ce médicament on remarque plus souvent des hyperprothrombinémies consécutives.

Sensibilité à la vitamine K_1 synthétique. Dans presque tous les cas traités tant avec le G 23 350 qu'avec le marcoumar ou avec le tromexan, l'administration de vitamine K_1 synthétique a facilité sensiblement la normalisation des valeurs du complexe prothrombinique. Nous devons toutefois signaler qu'un cas soumis à la thérapeutique au marcoumar et un autre traité au G 23350 n'ont pas ou insuffisamment répondu à la vitamine K_1. Nous tenons à signaler ce fait, car nous en reparlerons prochainement en détail Nous avons employé dans quelques cas le konakion Roche et dans d'autres un produit qui a été mis à notre disposition par la maison Geigy. En règle générale 10 mg de K_1 suffisent pour normaliser le temps de Quick Dans les cas résistants nous avons administré 24 heures plus tard encore 50 mg de K_1, mais toujours sans succès.

Nous avons remarqué dans les cas à réponse positive un autre inconvénient consistant en un rebond des valeurs prothrombiniques, ce qui est particulièrement dangereux, puisque ces sujets soumis immédiatement à un nouveau traitement anticoagulant se sont souvent montrés résistants à ce dernier. Ce [illegible] déjà été observé par d'autres auteurs

Sensibilité de la proconvertine et [illegible] étudié aussi le comportement de la proconvertine (facteur [illegible]
La proconvertine présente une plus grande sensibilité [illegible] abaissement précoce et une reprise plus lente des valeurs, ce qui a déjà [illegible] d'autres auteurs et par nous-mêmes avec tous les anticoagulants, marcoumar et tromexan y compris.

Sujets anacides. Il y a deux ans, nous signalions que chez les sujets hypo- et achlorhydriques, l'absorption du tromexan paraissait nettement inférieure à l'absorption normale, de telle sorte que 24 heures après l'administration de 4 comprimés, les valeurs prothrombinémiques avaient peu varié et se normalisaient rapidement. En ajoutant de la pepsine et de l'acide chlorhydrique l'absorption redevenait normale

Nous avons remarqué le même phénomène avec le G 23 350, ce qui nous semble particulièrement intéressant, car il peut expliquer les réponses négatives qu'on peut rencontrer lors du traitement de sujets ayant subi une résection gastrique ou ayant une hypoacidité gastrique

A notre avis, c'est le danger des complications hémorragiques et la nécessité d'un contrôle continuel qui ont le plus nui à la diffusion de la thérapie anticoagulante. A ce point de vue, les nouveaux traitements du groupe du marcoumar ne semblent pas présenter un avantage sensible, au contraire. En effet, la difficulté de déterminer une dose d'entretien et le danger d'accumulation exige un contrôle des plus fréquents du temps de Quick.

Les anticoagulants du type marcoumar présentent un certain avantage dans le traitement des maladies thrombosantes de brève durée (thrombophlébite, embolies pulmonaires, etc.) chez lesquelles, après une certaine période de traitement effectuée sous contrôle, on peut suspendre la thérapie et renvoyer le patient à son domicile, avec la certitude que pendant plusieurs jours encore il restera sous l'action de l'anticoagulant.

Comparant le G 23 350 à un des deux médicament cités auparavant, nous pouvons dire qu'il présente les avantages du marcoumar en ce qui concerne la stabilité d'action et l'absence de phénomènes toxiques au niveau des capillaires, tandis qu'il représente un moyen terme quant à la rapidité d'élimination et quant à la normalisation de l'activité prothrombinique. Avantage donc sur le marcoumar concernant la facilité d'administration et la normalisation après le traitement, mais désavantage sur le tromexan concernant ce dernier point et la rapidité d'action.

Au contraire, en ce qui concerne les bonds des valeurs prothrombinémiques pendant un traitement prolongé, il semble logique que plus l'élimination du médicament est lente, moins il y a de fluctuations. Mais alors, il semble plus difficile de poursuivre longtemps un traitement anticoagulant sans tomber dans l'accumulation et par conséquent atteindre un niveau dangereux d'activité prothrombinique. Cependant, avec un dosage bien conduit, il est facile même avec le tromexan d'éviter ces bonds dangereux, signalés aussi par quelques auteurs.

Avec le G 23 350 et avec le marcoumar nous avons aussi observé quelques fois un rebondissement des valeurs prothrombinémiques, avec des pointes qui dans un cas ont atteint le 150% des valeurs de départ; toutefois ces maxima étaient atteints plus lentement et graduellement.

Ce sont ces raisons qui nous font préférer encore le tromexan aux anticoagulants plus modernes. En particulier lors d'un traitement prolongé, sa stabilité d'action remarquable

t sa prompte réversibilité représentent des avantages sûrs. Le G 23 350 permet d'autre part ous un contrôle continuel d'atteindre des niveaux de coagulabilité plus bas avec un danger lus rare d'hémorragie.

De Nicola, P.. Clin. terap. 6, 365 (1954). – *De Nicola, P., Colli, A., et Rosti, P.:* Haematologica 37, 58 (1953). – *Gagliardi, L.:* Gazz. med. ital 112, 105 (1953); Minerva ginec. (Torino) 5, 598 (1953); , 675 (1953). – *Koller, F.:* Arch. exp. Path. Pharmak. 222, 89 (1954). – *Koller, F., et Jakob, H.*. chweiz. med. Wschr. 83, 471 (1953). – *Jurgens, R.:* Schweiz. med. Wschr. 83, 471 (1953). – *Mininni,* , et *Scardigli, G.*. Settim. med. 38, 26 (1950); 38, 31 (1950); Rev. méd. Liège 5, 659 (1950). – *Rosti,* ?.: Farmaco 8, 576 (1953). – *Scardigli, G*, et *Guidi, G.:* Arch. Stud. Fisiopatol. Ricambio 17, 61 (1953); Settim. med. 40, 623 (1952); Quad. Ostet. (Parma) Suppl. 1954. – *Scardigli, G., et Mininni, G.:* Settim. med. 37, 530 (1949); 37, 588 (1949); La protrombina nel laboratorio e nella pratica clinica. Ed. Salpietra, Firenze 1951. – *Scardigli, G., et Saltini, L.:* Settim. med 39, 552 (1951).

Résumé. Les auteurs examinent les résultats qu'ils ont obtenus en traitant un certain nombre de sujets avec un nouvel anticoagulant de synthèse, le produit G 23 350 de la maison Geigy. Sur la base de ces résultats ils font une comparaison entre ce nouvel anticoagulant et ceux déjà introduits en thérapeutique, tels que le tromexan et le marcoumar. Ils concluent en affirmant que pour des traitements prolongés le tromexan représente encore le meilleur remède, tandis que les autres sont peut-être plus indiqués pour des traitements de brève durée et toujours sous un contrôle attentif.

Summary. Description of a new synthetic anticoagulant of the coumarin group (G 23 350). It was tested both experimentally and clinically Comparison was made with others, already known anticoagulants such as dicumarol, phenylindanedione, tromexan, and marcoumar The new compound possesses certain advantages and disadvantages, which are thoroughly discussed

Zusammenfassung. *Die Autoren untersuchten ein neues synthetisches Anticoagulans* der Cumaringruppe (G 23 350), indem sie es sowohl experimentell wie auch klinisch prüften. Sie verglichen die Wirkung mit der anderer bereits bekannter Antikoagulantien, wie Dicumarol, Phenylindandion, Tromexan und Marcoumar Die neue Verbindung hat gegenuber den bereits bekannten Antikoagulantien gewisse Vor- und Nachteile, die eingehend besprochen werden.

Klinische Versuche mit einem neuen 4-Oxycumarin-Derivat: Geigy 23 350[1]

H. Aeppli und P. Rubeli

Universitätsfrauenklinik Bern (Direktor: Prof. W. Neuweiler) und geburtshilflich-gynäkologische Abteilung (Chefarzt Dr. H. Aeppli) des Kantonsspitals Schaffhausen (Schweiz)

[1] Das Präparat kommt in Kurze in den Handel als «Sintrom».

stante depressive Wirkung einer Einzeldosis einerseits und rasches Ansteigen des Prothrombinindex nach Absetzen der Medikation anderseits, kaum vereinbar sind, ist einleuchtend. Man wird sich daher prinzipiell entscheiden müssen, ob man lang wirksamen Präparaten vom Typus des Marcoumar oder extrem kurz wirkenden Substanzen wie Tromexan den Vorzug geben will.

Beide Medikamententypen schließen Vor- und Nachteile in sich. Zweifellos sind lang wirksame Präparate leichter zu dosieren. Ungewollte und unerwünschte Schwankungen der Gerinnungshemmung sind weniger zu erwarten als bei kurz wirkenden Präparaten. Sie sind aber verhältnismäßig toxisch, da jede Herabsetzung des Prothrombinspiegels letzten Endes durch eine selektive Leberschädigung bewirkt wird. Zwischenfälle sind wegen der lang anhaltenden Wirkung weniger leicht zu beherrschen, obwohl in letzter Zeit durch die Bereitstellung von Vitamin K_1 beträchtliche Fortschritte erzielt worden sind.

Kurz wirksame Präparate sind in dieser Beziehung harmloser, die Schwierigkeit liegt aber darin, daß ihre Wirkung auf den Prothrombinspiegel viel größeren Schwankungen unterliegt und dadurch oft beträchtliche Dosierungsschwierigkeiten verursacht. Es ist wesentlich, daß der Prothrombinindex dauernd tief gehalten wird, da Schwankungen über den therapeutischen Bereich hinaus den Erfolg einer antikoagulierenden Therapie völlig zunichte machen können.

Es besteht daher ein gewisses Bedürfnis nach neuen Substanzen, die die Nachteile extrem lang oder kurz dauernder Medikamente nicht aufweisen. Im Rahmen dieses Bedürfnisses *hat uns die Geigy AG ein neues Mittel mit der vorläufigen Fabrikbezeichnung G 23 350* zum Ausprobieren zur Verfügung gestellt.

Bei der Prüfung solch neuer Präparate interessieren besonders folgende Fragen:

1. *Innert welcher Zeit und mit welcher Dosis kann eine therapeutisch wirksame Senkung* des Prothrombinindex erzielt werden?

2. Wie lange wirkt eine Einzeldosis, d. h. in welchen zeitlichen Abständen muß das Medi*kament verabreicht werden, um einen konstant niedrigen Prothrombinspiegel zu gewähr*leisten?

3. Wie rasch steigt der Prothrombinindex nach Absetzen der Medikation wieder an?

4. Wie sind *die Verträglichkeit und die Toxizität des Medikamentes?*

Da über das vorliegende Präparat noch keine Versuche am Menschen vorlagen, haben wir uns vor Prüfung des Medikamentes an Patienten der Universitätsfrauenklinik Bern zu *einigen Selbstversuchen entschlossen. In erster Linie interessierte uns, ob gegenüber dem* Tromexan ein wesentlicher Unterschied festzustellen sei.

Verglichen wurde der Effekt einer Einzeldosis von 900 mg Tromexan und 20 mg *Präparat G 23 350, einer Menge, die wir auf Grund* vorausgegangener Tierversuche als im Bereich der therapeutischen Größenordnung liegend betrachteten. Das Resultat dieser Selbstversuche ist in Abb. 1 aufgezeichnet.

Zwei Tatsachen sind auffällig. Gegenüber dem Tromexan erfolgt der Wirkungseintritt ungefähr gleich schnell, wenn nicht eher etwas rascher. Die Wirkungskurve des Tromexans zeigt unmittelbar nach Erreichen des Wirkungsmaximums den bekannten Wiederanstieg der Gerinnungsvalenz. Im Gegensatz dazu bleibt beim Präparat G 23 350 die Gerinnungshemmung während 15–20 Stunden konstant tief, und steigt anschließend rasch wieder an, so rasch, daß bei den beiden gesunden Versuchspersonen der normale Prothrombinwert früher wieder erreicht wurde als mit der entsprechenden Menge Tromexan. Zwei Vorteile scheinen somit gegeben: der über längere Zeit wirksame Plafond, welcher eine allzu starke Fraktionierung des Medikamentes erübrigt und der rasche Wiederanstieg der Gerinnungsvalenz.

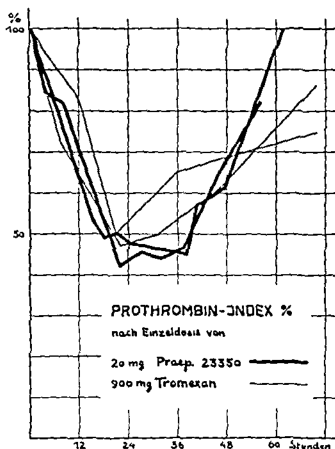


Abb 1.

Auf Grund dieser Selbstversuche haben wir uns zur Anwendung an Patienten entschlossen Abzuklären war vorerst die zweckmäßigste Dosierung, sowohl die Initial- wie auch die spätere Erhaltungsdosis. Tastende Versuche mit steigenden Dosen haben folgendes Leitschema ergeben: Initialdosis 28 mg = 7 Tabletten Am 2. Tag 20–24 mg = 5–6 Tabletten, am 3. Tag 12–20 mg = 3–5 Tabletten Die weitere Dosis richtet sich nach der Gerinnungsvalenz. Prothrombinindexwerte von 25–30% benötigen im allgemeinen 2–3 Tabletten, solche von 20–25% 1–2 Tabletten und Werte von 15–20% 0–1 Tablette. Betont sei, daß es sich um ein Leitschema handelt, das nicht starr angewendet werden soll Wie bei allen Antikoagulantien ist die *Tendenz* der Gerinnungsvalenz maßgebend; bei steigender Tendenz ist hoher zu dosieren als bei sinkender. Speziell die Dosis des 3. Tages stellt einen oberen Wert dar und soll unter Umstanden bei empfindlichen Patienten reduziert werden. Die Initialdosis der ersten 24–48 Stunden dagegen scheint ziemlich konstant, auch wirken sich relativ große Dosierungsunterschiede, wie sich bei diesen ersten tastenden Versuchen ergeben hat, auffallend wenig aus. Abb. 2 zeigt die Durchschnittskurve einer Anzahl Falle mit einer Initialdosis von 50 mg in den ersten 48 Stunden bzw 28 mg in den ersten 24 Stunden und einer Initialdosis von ca. 20 mg pro 48 Stunden

Die Erhaltungsdosis erwies sich, wie bei andern Antikoagulantien, als individuell sehr unterschiedlich. Um den Prothrombinindex konstant auf 18–30% zu halten, benotigten die einzelnen Patienten als durchschnittliche Tagesdosis 4,5–12 mg G 23 350. Bei allen 67 Fäl-

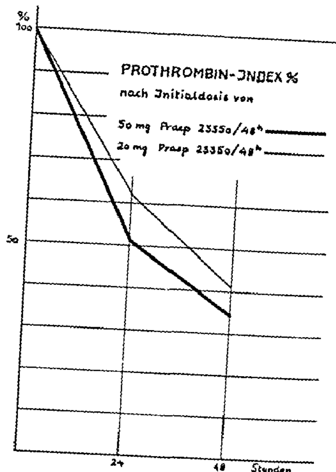


Abb. 2.

len, über die wir bis heute verfügen, gelang es auf diese Weise leicht, die Gerinnungshemmung innerhalb der gewünschten Grenzen einzustellen. Versuchsweise haben wir bei den ersten 12 Fällen das Präparat fraktioniert in mehreren Dosen über den Tag verteilt gegeben. Später wurde die ganze Dosis auf einmal verabreicht. Wie aus den Kurven der Selbstversuche zu erwarten war, ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Gesamtdosis wie Konstanz der Wirkung blieben unverändert, so daß wir seither aus praktischen Gründen vorziehen, die Tagesdosis auf einmal zu geben.

Der Anstieg zu normalen Prothrombinwerten nach Aussetzen der Medikation erfolgt im allgemeinen rasch. Immerhin scheint die Restitution nach längerer Verabreichung nicht ganz so schnell vor sich zu gehen wie nach einer Einzeldosis, eine Eigenschaft, die auch andern Antikoagulantien innewohnt. Ein Urteil über die genaue Restitutionszeit abzugeben ist schwierig, da bei der Mehrzahl der Patienten die Dosis langsam reduziert wurde. 54 von unseren 67 Patienten haben nach Absetzen des Präparates innert 48 Stunden einen Prothrombinindex von über 50% wieder erreicht.

Die *Verträglichkeit* des neuen Präparates war ausgezeichnet. Wie wir uns bei den Selbstversuchen überzeugen konnten, bewirken 900 mg Tromexan als Einzeldosis eine gewisse, allerdings durchaus erträgliche Übelkeit. 20 mg G 23 350 dagegen wurden ohne die geringsten Beschwerden ertragen. Angenehm fiel auf, daß dem Präparat der ausgesprochen schlechte Geschmack des Tromexans fehlt. Die gleichen Erfahrungen machten wir bei der

Anwendung an Patienten. Auch von Seiten des Verdauungstraktes ist die Verträglichkeit besser. Patienten, bei denen Tromexan deswegen abgesetzt werden mußte, ertrugen G 23 350 anstandslos. Gelegentliche Kontrollen des Blutbildes zeigten nie Veränderungen, Mikrohämaturie ist auch bei Fällen, wo der Prothrombinspiegel während langer Zeit tief gehalten wurde, nie aufgetreten.

Zwischenfälle haben wir zweimal erlebt. In beiden Fällen entstand am Oberschenkel im Bereich von Injektionsstellen ein großes Hämatom. Anzeichen einer vermehrten Gefäßbrüchigkeit waren nicht festzustellen, so daß angenommen werden muß, daß es sich um eine direkte Folge der Gerinnungshemmung handelt.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß sich das neue Medikament durch gute Steuerbarkeit und Verträglichkeit auszeichnet. Indikationen und Gegenindikationen sind die gleichen wie bei jeder antikoagulierenden Therapie mit Cumarinderivaten.

Zusammenfassung. Es wird über ein neues Anticoagulans berichtet, das eine Zwischenstellung zwischen sehr flüchtig und extrem lang wirkenden Präparaten einnimmt. Der Prothrombinindex sinkt rasch ab, hält sich über längere Zeit einigermaßen konstant tief und steigt schließlich ziemlich steil zur Norm an. An Hand von Kurven wird der Effekt sowohl von Einzeldosen wie auch von protrahierter Applikation dargestellt und mit der Wirkung von Tromexan verglichen.

Résumé. Rapport sur un nouvel anticoagulant qui se range entre les médicaments d'effet très court et ceux d'effet extrêmement prolongé. L'index de la prothrombine est diminué très vite, se tient pendant un certain temps sur un niveau bas en remontant enfin à sa base normale. L'effet d'une seule dose et de l'application répétée est montré dans des diagrammes et mis en comparaison avec les résultats obtenus avec le tromexan.

Summary. Report an a new anticoagulant. Though classified as a short-acting medicament, its clinical effect is somewhat more prolonged than that of tromexan The index of prothrombin is reduced quickly, stays low over a rather long period and finally increases rapidly to normal level. The effect of a single dose and of repeated application is shown in diagrams and compared with the results got with tromexan.

Einfluß von Cumarinderivaten auf die Prothrombinbildung in vitro

L. Roka

Institut für vegetative Physiologie der Universität Frankfurt a. M. (Deutschland)
Direktor Prof K. Felix

Die Entstehung von Prothrombin in der Leber läßt sich auch in vitro nachweisen, denn isolierte Lebermitochondrien bilden bei 37° in Sauerstoffatmosphäre auf Zusatz von Faktor VII und Vitamin K_1 Prothrombin Da die Ausbeute an Prothrombin bei sonst konstanten Bedingungen von der zugesetzten Menge Faktor VII abhängt und außerdem Faktor VII verbraucht wird, kann man vermuten, daß die Mitochondrien Faktor VII in Prothrombin umwandeln. Um die Rolle von Vitamin K_1 bei dieser Reaktion zu charakterisieren, haben wir Faktor VII konstant gehalten und nur Vitamin K_1 variiert. Die Prothrombin-

ausbeute hangt von der verfügbaren Menge Vitamin K_1 ab, und das entstandene Prothrombin ist dem Logarithmus des zugesetzten Konakion (Vitamin K_1) proportional.

Es lag nahe, dieses System, das so eindeutig von der verfügbaren Menge Vitamin K_1 abhängt, auch *für* die Beurteilung von Vitamin-K_1-Antagonisten einzusetzen. Mit in vitro zugesetztem Dicumarol sahen wir aber keine Hemmung der Prothrombinbildung, erst mit den starker wirksamen Cumarinderivaten Warfarin, *Tomorin* und insbesondere Marcumar Das Ausmaß der Hemmung entspricht der zugesetzten Menge. Ist der Mechanismus der Hemmung in vitro derselbe wie in vivo, dann mußte er sich durch Vitamin K_1 wieder aufheben lassen. *Die* kontrollierbaren Reaktionsbedingungen in unserem In-vitro-System erlaubten uns daruber ... zu prufen, ob der Antagonismus zwischen Vitamin K_1 und Marcumar eine e...

Bestimmt man die ... Wert $1/v$ gegen die reziproke Substratkonzentration $1/S$ ... gen (I) auf, so erhalt man eine Schar von Geraden. Nach *Lineweaver* und ... se bei Vorliegen eines kompetitiven Antagonismus verschiedenes Steigungsmaß, aber alle denselben Schnittpunkt mit der y-Achse Dasselbe Verhalten beobachtet man, wenn man das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten ohne und mit Hemmstoff v/v_1 gegen die Hemmstoffkonzentration (I) für verschiedene Substratkonzentrationen (S) aufträgt

Diese Voraussetzungen *treffen* fur einen kompetitiven Antagonismus zu, wenn man als Substrat Konakion und als Inhibitor Marcumar *wahlt* Auf dieselbe Weise haben wir geprüft, ob zwischen Marcumar und den anderen Komponenten unseres *Systems*, Mitochondrien oder Faktor VII, auch ein kompetitiver Antagonismus besteht, und gefunden, daß dies *nicht* zutrifft. *Die* Konkurrenz zwischen Marcumar und Vitamin K_1 ergibt sich auch daraus, daß nicht die absoluten Mengen, *sondern* nur die relativen Verhältnisse der beiden Stoffe zueinander die Wirkung bestimmen Verdoppelt man etwa die Menge Marcumar und gleichzeitig auch die Menge Vitamin K_1, so bleibt der Effekt unverändert. Eine 50%ige Hemmung, d. h $v/v_1 = 2$, errechneten wir fur das Verhaltnis Marcumar · Konakion = 0,5 · 1.

Bei diesen Untersuchungen machten wir eine weitere interessante Beobachtung. Jedesmal, wenn die Prothrombinbildung durch Zusatz von Marcumar gehemmt wurde, entstand in unseren Ansätzen vermehrt Acceleratorglobulin, und zwar war die gebildete Menge Acceleratorglobulin abhangig von der zugesetzten Menge Marcumar bzw. von der Hemmung der Prothrombinbildung. Wie die Entstehung von Acceleratorglobulin mit der kompetitiven Hemmung der Prothrombinbildung kausal zusammenhangt, müssen erst weitere Untersuchungen klaren. Meines Wissens ist nach Gaben von Marcumar in vivo ein Anstieg von Acceleratorglobulin im peripheren Blut nicht beobachtet worden. Ein weiterer Unterschied gegenuber den Verhaltnissen in vivo ist die Beobachtung, daß die Bildung von Faktor VII durch isolierte Lebermitochondrien unabhangig von Vitamin K_1 verlauft und daher auch durch Vitamin-K_1-Antagonisten nicht gehemmt werden kann. Dieses unterschiedliche Verhalten der Gerinnungsfaktoren in unserem Ansatz und in vivo laßt sich verstehen, wenn man berücksichtigt, daß unser System die Verhaltnisse innerhalb der Leber, aber nicht das Verhalten im peripheren Blut anzeigt.

Zusammenfassung. Isolierte Lebermitochondrien synthetisieren Prothrombin, wenn Vitamin K_1 und Faktor VII zugesetzt werden. Diese Synthese laßt sich durch in vitro zugefugtes Marcumar, Warfarin und Tomorin, nicht aber durch Dicumarol hemmen. Die Hemmung beruht auf einem echten kompetitiven Antagonismus zwischen Vitamin K_1 und Marcumar. Bei einem Verhältnis Marcumar : Konakion = 1 · 2 betragt die Hemmung 50% Ist die Prothrombinsynthese gehemmt, dann entsteht Acceleratorglobulin, und zwar um so mehr,

je mehr Marcumar in vitro zugesetzt ist. Die Synthese von Faktor VII durch isolierte Lebermitochondrien wird weder durch Vitamin K_1 gefördert noch durch Marcumar und andere Cumarinderivate gehemmt.

Résumé. Les mitochondries isolées du foie synthétisent la prothrombine si l'on ajoute la vitamine K_1 et le facteur VII (convertine). Cette synthèse est inhibée par le marcoumar, la warfarine et la tomorine ajoutées in vitro, mais pas par le dicoumarol. L'inhibition provient de l'antagonisme compétitif entre la vitamine K_1 et le marcoumar. Quand la relation marcoumar/vitamine K_1 est de 1 : 2, l'inhibition est de 50% Si la synthèse de la prothrombine est retardée, il y a formation de facteur VI (Ac.-globuline) et ce d'autant plus que la quantité de marcoumar ajouté in vitro est plus élevée. La synthèse du facteur VII (convertine) par les mitochondries isolées du foie n'est ni accélérée par la vitamine K_1 ni retardée par le marcoumar ou les autres dérivés de la coumarine

Summary. Isolated mitochondria of the liver, when incubated with Vitamin K_1 and factor VII (convertin) synthesize prothrombine This in vitro synthesis is inhibited by marcoumar, warfarin and tomorin, but not by dicumarol. There is a true competitive antagonism between marcoumar and vitamin K_1. With a given ratio marcoumar to vitamin $K_1 = 1 : 2$ there is an inhibition of 50 %. When prothrombin synthesis is inhibited, accelerator-globuline is produced in a direct relation to the added marcoumar concentration. The synthesis of factor VII is not enhanced by vitamin K_1, nor inhibited by marcoumar and other coumarin derivatives.

The Antibacterial Activity of Coumarin and Indanedione Compounds

E. Gori

Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, University of Milan (Italy)
Director: Prof E. Trabucchi

Dicumarol has been shown by *Goth* (1) to inhibit in vitro the growth of Micrococcus pyogenes, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, B. anthracis, Corynebacterium diphtheriae and Brucella abortus but to be ineffective against the Gram-negative microorganisms. These findings have been later confirmed by *Brodersen* et al. (2) and by *De Lacerda* (3).

The antibacterial activity of dicoumarol would be antagonized by cysteine (2) and by rutin and quercetrin, but not by methyl-1,4-naphthoquinone (4).

It is the purpose of the present report to examine the in vitro activity of a series of new coumarin and indanedione derivatives and to search their antagonists.

Materials and methods The antibacterial activity was determined by the broth dilution method.

The anticoagulants, obtained through the courtesy of Dr. *L Molteni* (Research Laboratories, Zambeletti Company, Milan) are listed on table 1

Twofold equimolar dilutions of the compounds were prepared in tryptose phosphate broth (Difco), sufficient sodium hydroxide being added to effect solution, with a final pH of 7.6; the solutions were sterilized by Seitz-filtration.

The tubes containing 5 ml of the broth were inoculated with 5000 viable cells per ml of the respective species.

The various micro-organisms used in this study were routinely carried in the stock culture collection of the department.

Table 1
Hypoprothrombinæmic compounds tested as antibacterial agents

Coumarin derivatives		Indanedione derivatives	
Code no.	Structural formulas	Code no.	Structural formulas
D-0	OH; CH_2; OH; O; O; O; O	I-1	OH; O
D-1	$COO-C_2H_5$; OH; CH; OH; O; O; O; O	I-4	OH; H_2
D-2	OH; CH_2OH; CH; OH; O; O; O; O	I-5	OH; Na; COONa; O
D-3	OH; $CH=CH_2$; CH; OH; O; O; O; O	I-6	OH; C_5H_{11}; O
D-4	$CH_2-CH_2-S-CH_3$; OH; CH; OH; O; O; O; O	I-7	OH; CH_3; $CO-C-CH_3$; CH_3; O
D-5	OH; CH_3; $CH-CH_2-CO-C-CH_3$; CH_3; O; O	I-8	OH; $CH-CH_2-CO-CH_3$; O
		I-9	OH; CH_3; $CH-CH_2-CO-C-CH_3$; CH_3; O

All tubes were incubated at 37° C. and readings made at 48 hours. The lowest concentration of drug which prevented the development of visible growth was recorded as the minimum inhibiting concentration.

The same method was employed with Micrococcus pyogenes var. aureus for the search of the anta-

was gently autoclaved.

The turbidity of suspension of vitamin K_1 in broth prevented to record the end point of bacterial growth as previously reported; in which case, the end point was determined streaking a loopful of all broth dilutions on the surface of agar slants and recording the bacterial growth.

Results Nearly all compounds tested moderately inhibited the growth of *Micrococcus pyogenes* and *Streptococcus pyogenes* but were ineffective against *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus faecalis*, *Salmonella typhosa*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* (table 2).

The degree of antibacterial activity is nearly correlated to the degree of hypoprothrombinæmic activity, and may be perhaps correlated to the high inhibiting effect of coumarin derivatives on the oxidative phosphorylation (5).

We were unable to confirm the high degree of bacteriostatic efficacy declared by *Goth* for dicumarol, but 2-pivalyl-1,3-indanedione was found to possess a considerable activity against Micrococcus and Streptococcus pyogenes as well as Corynebacterium diphtheriae and Streptococcus faecalis.

Then this indanedione derivative was chosen in order to search the antagonists to anti-

chalcone, cysteine and nicotinic acid.

The concentrations tested did never attain the bacteriostatic level. Table 3 presents the results.

Table 2

Antimicrobial spectrum of coumarin and indanedione derivatives

Test organism	Minimum inhibitory concentration (10^{-7} M/ml) of												
	D-0	D-1	D-2	D-3	D-4	D-5	I-1	I-4	I-5	I-6	I-7	I-8	I-9
Micrococcus pyogenes aureus	2,5	>10	>10	5	2,5	>10	2,5	>10	>10	>10	0,31	>10	>10
Micrococcus pyogenes aureus var. Oxford	2,5	2,5	>10	>10	>10	5	2,5	>10	>10	>10	0,31	>10	0,62
Streptococcus pyogenes	2,5	2,5	2,5	10	2,5	2,5	2,5	>10	5	>10	0,31	>10	2,5
Streptococcus pyogenes C 203	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	>10	>10	2,5	0,31	>10	1,29
Streptococcus faecalis	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	1,25	>10	>10
Corynebacterium diphtheriae	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	0,31	>10	>10
Salmonella typhosa	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Escherichia coli	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
Pseudomonas aeruginosa	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10

Table 3
Antagonistic activity of drugs to antibacterial effect of 2-pivalyl-1,3-indanedione on Micrococcus pyogenes var. aureus

Antagonist associated to anticoagulant			2-pivalyl-1,3 indanedione	
Drug	Concentration in the broth		Minimum inhibitory concentration*	
	μg/ml	10^{-7} M/ml	μg/ml	10^{-7} M/ml
—	—	—	17,5	0,62
Vitamin K_1	225	5	278	10
1-acetyl-2-methyl-4-naphthoquinone sodium sulfate	152	5	278	10
Rutin	305	5	34,0 – 17,5	1,24 – 0,62
Hesperidin methyl chalcone	610	10	17,5	0,62
Hesperidin methyl chalcone	305	5	17,5	0,62
Cysteine	242	20	8,65	0,31
Nicotinic acid	246	20	17,5 – 8,65	0,62 – 0,31

* Time of incubation 48 hours

Only vitamin K_1 and the water-soluble preparation of menadione strongly antagonized the antibacterial activity of 2-pivalyl-1,3-indanedione the so called "molar inhibition ratio" was about 1 and suggested the relation of inhibiting efficacy to a close structural analogy between the hypoprothrombinæmic agent and vitamins K.

1. *Goth, A* Science 101, 383 (1945) - 2. *Brodersen, R.*, and *Kjaer, A* Acta pharmacol. (Kbh) 2, 109 (1946) - 3 *De Lacerda, P*, jun Rev. Fac. Med. vet (S. Paulo) 3, 155 (1945). - 4 *Naghski, J.*, *Copley, J. F.*, and *Coogh, J. F* Science 105, 125 (1947) - 5. *Martius, C.*, and *Nitz-Litzow, D.* Biochim biophys Acta 12, 134 (1953)

Summary. The antibacterial activity of coumarin and indanedione derivatives against the Gram-positive cocci is low but correlated with their hypoprothrombinæmic efficacy 2-pivalyl-1,3-indanedione is the most active compound, and is counteracted by vitamin K_1 and by a water-soluble preparation of menadione, but not by rutin, hesperidin methyl chalcone, cysteine and nicotinic acid

Zusammenfassung. Die Dicumarol- und Indandionderivate konnen in bescheidenem Maße das Wachstum grampositiver Bakterien hemmen, eine Fahigkeit, die anscheinend mit der Intensitat der prothrombinopenischen Wirkung steigt. Das aktivste dieser Derivate ist das 2-Pivalyl-1,3-indandion, gegen das Vitamin K_1 und Menadion antagonistisch wirken, jedoch nicht Rutin, Hesperidin-methyl-chalcon, Cystein und Nikotinsaure

Résumé. Les dérivés du dicoumarol et de l'indanedione peuvent inhiber légèrement la croissance des germes gram-positifs, ce pouvoir semble augmenter avec l'intensité de l'activité prothrombinopénique. Le plus actif des dérivés est le 2-pivalyl-1,3-indanedione qui a pour antagoniste la vitamine K_1 et la ménadione mais non pas la rutine, l'hespéridine-méthylchalcone, la cystéine et l'acide nicotinique.

Der Übergang der Dicumarine von Mutter auf Kind durch die Muttermilch

(Ausstellung)

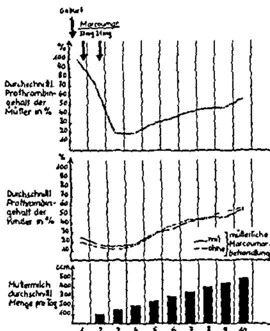
W. R. Merz

Universitätsfrauenklinik, Basel (Schweiz) — Direktor: Prof. Dr. Th. Koller

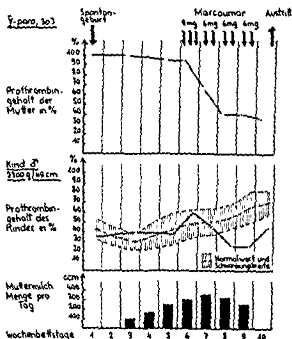
In einer früheren Veröffentlichung (*Merz* und *Christ*, 1952) wurde gezeigt, daß die Normalisierung der physiologischen Hypoprothrombinämie des Neugeborenen, durch Dicumarinverabreichung an die stillende Mutter vom 1. Wochenbettstag an gehemmt wird. In dieser Arbeit wurden Dicumarine erst ab 6.-9. [illegible]
geben, in der ansteigenden Phase der physiol[illegible]
Neugeborenen; dieser Anstieg des Prothrombingehaltes wurde unterbrochen.

Abb. 2-10 illustrieren deutlich die Unterbrechung des Anstieges der physiologischen Prothrombinkurve durch die Verabreichung von Dicumarinen.

Abb. 1–5. Marcoumar-Fälle

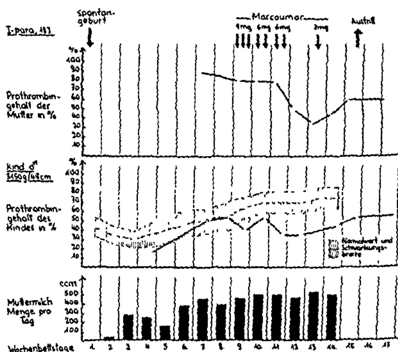


[illegible]
logischerweise ist der Prothrombingehalt beim Neugeborenen in den ersten Lebenstagen *herabgesetzt*, er steigt in den zwei ersten Lebenswochen zur Norm an.



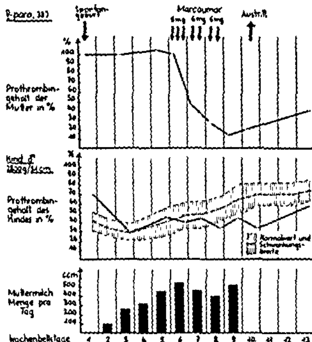
V-para, 30J
Spontangeburt
Marcoumar
Austritt
Prothrombingehalt der Mutter in %
Kind ♂
Prothrombingehalt des Kindes in %
Normalwert und Schwankungsbreite
Muttermilch Menge pro Tag
Wochenbettstage

Abb. 2



Spontangeburt
Marcoumar
Austritt
I-para, 18J
Prothrombingehalt der Mutter in %
Kind ♂
3450g/48cm
Prothrombingehalt des Kindes in %
Normalwert und Schwankungsbreite
Muttermilch Menge pro Tag
Wochenbettstage

Abb 3.


Abb. 4.

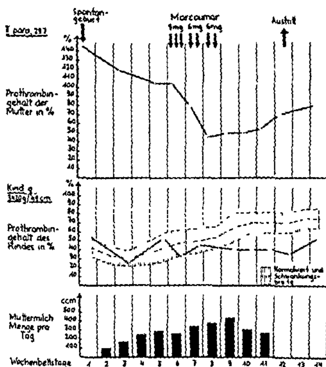

Abb. 5.

Abb. 6–10. Tromexan-Fälle

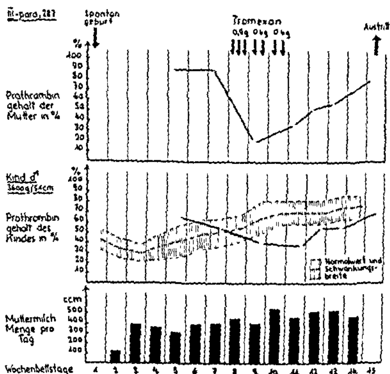


Abb. 6.

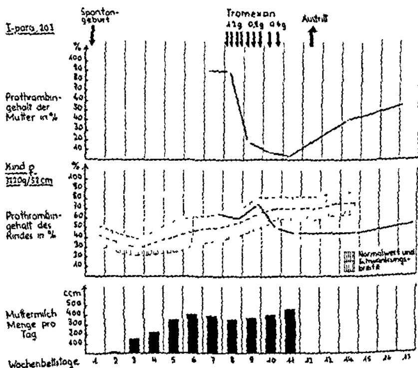
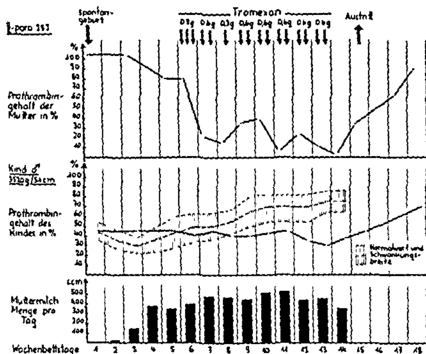
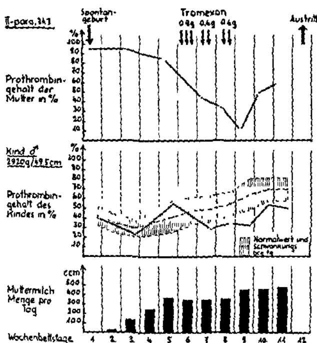


Abb. 7.



II-para 25J
Spontan-geburt
Tromexon
Austritt
Prothrombin-gehalt der Mutter in %
Kind ♂
Prothrombin-gehalt des Kindes in %
Normalwert und Schwankungs-breite
Muttermilch Menge pro Tag
Wochenbettstage

Abb. 8.



II-para, 34J
Spontan-geburt
Tromexon
Austritt
Prothrombin-gehalt der Mutter in %
Kind ♂
2920g/49.5cm
Prothrombin-gehalt des Kindes in %
Normalwert und Schwankungs-breite
Muttermilch Menge pro Tag
Wochenbettstage

Abb. 9

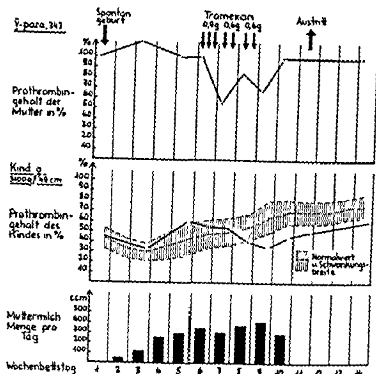


Abb. 10.

Aeppli, H. Geburtsh. u. Frauenheilk. 12, 381 (1952). – *Brambel, C. E.*, und *Hunter, R. E.* Amer. J. Obstet. 59, 1153 (1950) – *Gosthof, Novalla* und *Zelenka* Schweiz. med. Wschr. 82, 764 (1952) – *Held, E.* Arch. Gynak. 180, 116 (1951) – *König, F.* Schweiz. med. Wschr. 84, 440 (1954). – *Merz, W. R.*, und *Christ, M. A.* Schweiz. med. Wschr. 82, 196 (1952) – *Schellenberg, W.* Praxis 42, 599 (1953)

Zusammenfassung. Übergang der Cumarine von Mutter auf Kind durch die Muttermilch: Dieser Übergang ist vorhanden und wirkt sich aus durch eine Senkung des Prothrombingehaltes beim Neugeborenen. Die Intensität der Prothrombinsenkung hängt von der geschluckten Milchmenge und von der Dosierung der Dicumarine ab. Wir lehnen die Verabreichung von Dicumarinen an die stillende Mutter, wegen der möglichen Gefahr für das Kind, vorerst noch ab.

Résumé. Passage des dicoumarines de la mère à l'enfant par le lait maternel. Ce passage est un fait certain et se traduit par une diminution du taux de la prothrombine chez le nouveau-né. L'amplitude de cette diminution dépend de la quantité de lait avalée et de la dose de dicoumarine. Pour le moment, nous renonçons encore à l'administration de dicoumarines aux mères qui allaitent, vu le danger qu'elles peuvent présenter pour l'enfant.

Summary. Transfer of dicoumarins from mother to child via the mother's milk: Such transfer does in fact occur, lowering the prothrombin level in the new-born child. The extent of the fall depends on the amount of milk swallowed and the dosage of dicoumarin given. In view of the possible danger to the child, we are at present opposed to the administration of dicoumarin drugs to mothers still feeding their children at the breast.

2. HEPARIN UND HEPARINOIDE – HÉPARINE ET HÉPARINOIDES HEPARIN AND HEPARINOIDS

The Physiology of Heparin

L. B. Jaques, H. J. Bell and M. H. Cho
Department of Physiology, University of Saskatchewan, Saskatoon (Sask., Canada)

Physiology of injected heparin

The first studies on the effects of injecting heparin were conducted by *Reed* (1925), *Howell* and *Macdonald* (1930), *Nandris-Calugareanu* (1929) and *Iankovskii* (1930). These early studies indicated something of the complexity of this subject and suggest that the physiology of such injections can be analysed on the basis of 1. the duration of time that the substance remains in the circulation and 2. the means of disposal of injected heparin by the body.

Duration of injected heparin in the circulation. Howell (1924) and *Doyon* (1912) early established that heparin not only was an effective anticoagulant when added to blood in vitro but also was effective when injected. This provided the first method for following heparin after injection. On injecting heparin intravenously (fig. 1) the clotting time rises very quickly to a peak value. The prolonged clotting time so produced has been shown (*Jaques* and *Ricker*) to be equivalent to that obtained when the heparin is mixed with blood outside the body, although if the method of measuring clotting times is one which is sensitive to heparin, it is necessary to mix the heparin and blood in silicone, since otherwise the heparin appears to give a longer clotting time when mixed in vivo This and the observation that blood samples taken in the first three minutes do not have as long a clotting time appears to be due to a certain time being required for combination of heparin with protein so as to produce its anticoagulant effect. The time value for the peak clotting time

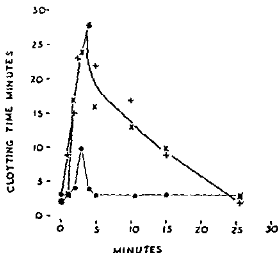


Fig. 1. Effect of heparin on clotting time. Three dogs given a single intravenous injection of 30 units of heparin/kg body weight (from *Macdonald*, 1945).

obtained depends on 1. the method used to measure the clotting time—by changing th nature of the blood sample, temperature, etc. the test can be made more or less sensitiv to heparin — and 2. the concentration of coagulation factors in the blood.

The time required for the clotting time to return to normal depends on body mechanism for the removal of heparin from the circulation. The length of time required is proportion. to the dosage of heparin (*Reed, Jaques*). For the dog, a rough rule is 1 hour per mg of heparin injected per kg of body weight. By determining the relation between heparin concentration and clotting time for heparin added to the subject's blood outside the body under a given set of conditions, we can use the clotting time to estimate the concentration of heparin in the blood and thus study factors which affect the removal of heparin from the circulation. First of these, as would be expected, is the concentration of heparin itself. It was early shown that when the clotting time is raised by the injection of heparin, it can be maintained at the new value by giving a continuous intravenous injection and that the rate of injection required varies with the level. I.e. the higher the concentration of heparin in the blood the faster must be the rate of injection, and therefore the faster must be the rate of removal of heparin from the circulation. As shown in fig. 2, when the clotting times so obtained are converted to equivalent concentrations of heparin, it is found that the rate of removal of heparin from the circulation is proportional to the concentration of heparin in the blood. The close agreement is remarkable, since the clotting times obtained with different animals with the same concentration of heparin in the blood can vary several hundred per cent. Also the values of the constants are such, that with little error one can say that for any given concentration of heparin in the blood, the rate of disposal of heparin in u/kg/min. has the same numerical value.

These results are from experiments in dogs using 30–100 u/kg, or doses of the same order as used clinically (100–300 mg). What happens when much larger doses are given, so as to render the blood incoagulable? Since the heparin given is much in excess of that required

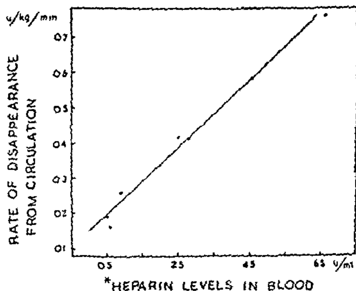


Fig. 2. Concentration of heparin in blood and rate of disappearance from the circulation, as judged from the clotting times obtained with various constant rates of intravenous injections. $y = 0.94\,x + 0.14$ (from *Jaques*, 1941).

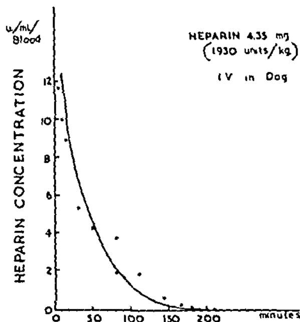


Fig. 3. Blood heparin levels after single intravenous injection. Dog 24 kg injected intravenously with 43.5 mg (46,500 units). Blood levels by the *Jaques*, *Monkhouse* and *Stewart* octylamine method. Curve drawn from equation, log C = 1.6502–0.00715t, where C = concentration of heparin and t = time after injection (from *Stewart*, 1949).

to render the blood incoagulable, it is necessary to use a chemical method for measuring the heparin in the blood and it was only with the development of such methods by *Monkhouse* that these experiments were possible In the experiment shown in fig. 3, the clotting time remained over 4 hours for 2½ hours after the injection when the concentration of heparin in

higher concentrations

Brown (1953) gives a value of 3 15 u/kg/min. at a level of 4 u/ml which indicates that the rate of disposal for the human is of the same order and that this same formula may be applied without introducing too great an error.

Disposal of injected heparin. The disposal of injected heparin has been studied by observing the effects of surgical procedures and pathological conditions on the disappearance of heparin from the circulation, by studies on urine for excretion products and finally by enzyme studies. By studying the heparin response curve or heparin tolerance curve, it

was done for each animal before and after a surgical procedure. In order to be able to

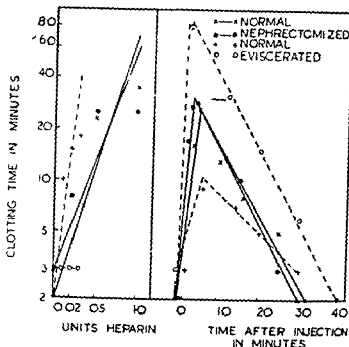


Fig. 4. Effect of nephrectomy and evisceration on the effect of intravenous heparin on the clotting time. Dog under pentobarbital anesthesia. Left-hand figure, clotting times obtained by adding blood to heparin in vitro. Right-hand figure, effect of injecting 30 units of heparin/kg intravenously. Normal = same animal before operation (from *Jaques* and *Ricker*, 1948).

equate these clotting times to amount of heparin in the blood, the effect of known amounts of heparin added to the subject's blood in vitro was determined prior to the injection and is plotted on the left-hand side. By plotting clotting times on a logarithmic scale, straight lines are obtained, which are easier to examine. In one animal shown, the kidneys were removed between the first and second test It can be seen that removal of the kidneys has not altered the clotting time response in any way. However in another animal, in which all the abdominal viscera except the liver were removed, the peak clotting time was greatly increased This might have been due to the clotting system becoming more sensitive to the action of heparin but as shown in the left-hand figure, the evisceration made the blood less sensitive to the action of heparin in vitro. However, the rate of return of the clotting time to normal values is not greatly changed and the difference in response can probably be ascribed to the great reduction in blood volume by the operation.

These results suggest that neither removal of the kidneys nor of the gastrointestinal tract affect the disappearance of heparin from the circulation. It might be assumed that the liver is responsible. However, it is not possible to carry out similar experiments with the liver removed due to the marked changes this produces in blood coagulation. Clinically, it has been observed that cases of cirrhosis which do not have any change in prothrombin time have a normal heparin tolerance curve Therefore, removal of heparin from the circulation is not affected by removal of the kidneys, intestinal tract or liver separately. It is possible that all of these organs participate and hence the absence of one has no marked effect. Further there is some evidence that the results of nephrectomy are changed if larger doses of heparin are used. *Iankorskii* (1930) reported that in rabbits, evisceration retarded the disappearance of heparin from the circulation. The much lower sensitivity of rabbit blood to

heparin resulted in *Iankovskii* and others studying the effect of relatively large doses of heparin with still measurable clottir

both hepatectomy and evisceration

from the circulation when doses of c.

ed on the basis of the route of injection. It has been generally assumed that intramuscular injections act similarly to intravenous injections but in a more continuous manner. *Monkhouse* (1954) has found that intramuscular injection of 2000 units in nephrectomized rabbits

from the blood is dependent on the total dose per unit time rather than blood levels per se.

Excretion products of heparin

made to this vexatious subject.

that the urine will change the

chromatic. However, if the metachromatic activity is measured quantitatively against that of heparin (fig. 5), it is found that the amount of metachromatic material excreted depends on the amount of heparin injected. When small doses are injected (up to 100 u/kg) no metachromatic material appears in the urine. Larger doses lead to excretion of metachromatic activity. With doses greater than 600 u/kg, the extra heparin injected appears as a corresponding amount of metachromatic material. The metachromatic activity so excreted has been shown by *Marbet* and *Winterstein* to be chiefly in the form of uroheparin. This is still metachromatic but has lost much of the anticoagulant activity of the heparin injected. Traces of the injected heparin are also found to be excreted and probably this occurred in the very high doses recorded in fig. 5. This has increased the difficulty of characterizing uroheparin. In general, the amount of metachromatic material excreted is equivalent to only a small fraction of the heparin injected (2–13%). An unexplained observation of *Jaques*, *Naple* and *Levy* (1953) with regard to excretion of metachromatic activity is that while the continuous intravenous injection of heparin in dogs at a slow rate results in no excretion of metachromatic activity, the addition of a small single

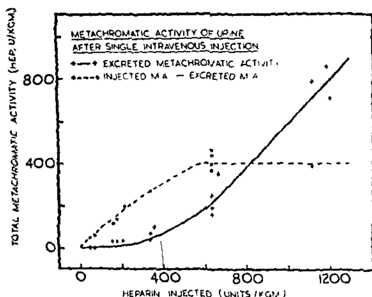


Fig. 5. Metachromatic activity of urine after single intravenous injections of heparin in dogs. Metachromatic activity measured in the Lovibond tintometer and expressed in equivalent units of heparin (from *Jaques*, *Naple* and *Levy*, 1953).

primer dose results in excretion equivalent to much of the continuous injection. Hence, all the factors involved in e... ...on of metachromatic activity are not yet identified.

Heparin... ...usually given, is not excreted in the urine, it is presumabl... ...xperiments of *Jaques* (1939) and *Wilander*... ...and kidney reported in 19... biological activity of heparin More... ment have studied this enzyme. By precipitating the p... *house* and *Jaques* method for heparin in plasma, the residual heparin ... d (table 1). It can be seen with this crude tissue extract, the antithrombic activity and metachromatic activity remaining are the same Also as previously reported when assaying the enzyme digests with fresh cat blood, the pH optimum for the enzyme is 6.0. *Cho* has studied the preparation of the enzyme It can be extracted from beef liver with glycerol, saline or buffer, and precipitated with ammonium sulfate, cold alcohol or cold acetone. As shown in table 2, the yield of enzyme is dependent on the pH and electrolyte present. When frac-

Table 1
pH-activity curve for heparinase as followed by the *Monkhouse-Jaques* (1950) method (from *Cho*, 1954)

pH	Units of heparin after 24 hours		Percentage of heparin destroyed
	Metachromatic	Antithrombic	
4.0	8.2	8.2	11
5.0	6.0	7.0	25
6.0	6.2	6.0	34
6.1	6.2	6.0	34
6.5	6.0	6.0	34
7.0	8.4	8.4	7

Control tubes at 0 time gave 9.0–9.2 u/ml in all cases

Table 2
Fractionation of heparinase with acetone (from *Cho*, 1954)

70% acetone NaCl	Heparinase activity, µg/h		
	pH 6	pH 7	pH 8
0%	26	75	160
0.1%	0	0	490
0.2%	45	100	25

0.1% NaCl (pH 8)	Heparinase activity, µg/h/mg				
Acetone %	0–15	15–30	30–40	40–70	70–75
Experiment A	0	0.15	0.36	0.43	0.2
Experiment B	0.14	0.01	0.16	0.65	0.08
Experiment C		0.48	0.007	0.68	

A and B partially purified beef liver extract; C extract with phosphate buffer of fresh liver Dry weights of the fractions were 70, 350, 340, 500, 500 mg for A and B; 330, 1180 and 634 mg for C.

tionated by adding successive amounts of acetone, one frequently finds activity in the first and second last fractions. This has also occurred on precipitation with ammonium sulfate

have been obtained from rabbit, beef, rat, gopher and human liver, rabbit, beef and pork kidney but no activity was obtained from dog liver.

Physiology of native heparin

Nature of hepar

occurs naturally,

as an anticoagula

by *Charles* and *Scott* in 1935 further characterized it in terms of the special solubility properties of the barium salt. The unique powers of heparin in combining with proteins as described by *Fischer* and the unique metachromatic activity of heparin established by *Jorpes* must also be included in any definition of what we now mean by heparin. In addition, it is obviously useful to extend the term to biologically related substances with similar properties, e g uroheparin.

Heparin was originally extracted by *Howell* from dog tissue. With the development of the commercial extraction of heparin, beef tissue has been the chief source. However, *Jaques*, *Waters* and *Charles* (1942) showed that there was an important difference between heparin from dog and beef tissue. Table 3 shows the properties of heparin from different sources

Table 3
Properties of heparin and related compounds

Heparin	% S	% N	% Ba	$[\alpha]^{20}_{D}$	Biol Activity	Met Activity	Prot Combining Power	Solubility Properties of Ba Salt		Rate of Hydrolysis of glycoside (3, 4)
					units/mg			in water	alcohol to ppt.	
Dog (1)	10 8	2 3	22.0	+55	240	104	2 1	Sol hot		
Beef (1)	10 7	1 9	22.8	+55	100	100	1.9	Insol. cold		
Pork (1)	10 4	1.8	25.1	+53	44	98	2.2	Sol.		
Sheep (1)	11.6	2 2	18 2	+53	23	105	2 3	increases		
Mono-HSO_4 (4)	5 38	2.3	23 0	+50	10–16	33 (6)		Sol	0.1 vol.	6
Tri-HSO_4 (2)	10.8 (8)			+50 to +60				Sol.		3
β-Heparin beef (5)	7 5	3.2	10 8	—60	4 (6)	39 (6)		Sol	Zn Salt plus 45% MeOH	
Chondroitin HSO_4	4 4 (1)	2 4 (1)		—20 to —50 (7)	1.7 (4)	0 (6)		Sol (4)	1 vol. (4)	20

given as % hydrolysed in 10 minutes in 7 5% H_2SO_4.

1. *Jaques*, *Waters* and *Charles* (1942) – 2. *Jorpes* (1942). – 3 *Jorpes* and *Bergstrom* (1937). – 4. *Jorpes* and *Gardell* (1948). – 5. *Marbet* and *Winterstein* (1951 b) – 6. *Bell, H. J*, unpublished. – 7. *Meyer* and *Rapport* (1951) – 8 *Jorpes* (1946).

Both beef and dog heparin can be obtained as crystalline barium salts and have a sulphur content of 10.8% and nitrogen of 2%. However, the biological activity of dog heparin is 2½ times that of beef heparin. Other properties, including specific rotation and hence configuration of the glycoside structure, are identical. While the anticoagulant activity of heparin is frequently attributed solely to its sulphuric acid groups, the ability of the compound to combine with protein which is dependent on these, is not different. Even stranger is the fact that while metachromatic activity depends both on sulfate group and molecular weight of a polysaccharide, these substances are equally active metachromatic agents. Pork and sheep heparin are similar but less active biologically than beef heparin. Other species (e.g. fish and rat) ap[illegible]r to have much lower biological activity. On the other hand *Frommhagen* et al. (1953) [illegible] heparin from sea-clams with even higher biological activity than beef h[illegible].

Jorpes and *Gardell* [illegible] preparation of heparin (table 3) a substance with the [illegible] optical rotation of beef heparin, and which has a lower sulphur con[illegible] e sulfate group to three in good samples of beef heparin. *Jorpes* has therefore introduce[illegible] the useful nomenclature of heparin mono- and tri-sulphuric acids *Jorpes* has observed that after oxidation with periodic acid, the monosulphuric acid reacts with Schiff's reagent, and as this reaction is also given by tissues and by some mast-cells (*Leblond*, 1950) heparin monosulphuric acid may be a constituent of these *Jorpes* has also obtained heparin fractions with a composition corresponding to a heparin di-sulphuric acid, but at present it is not possible to conclude whether this substance is present in tissue or represents a degradation product during the isolation. In ox liver, the amount of monosulphuric acid is about $^1/_5$ that of heparin trisulphuric acid.

Marbet and *Winterstein* (1951 b) have obtained from heparin extracts of beef and sheep lung, a material which has many of the properties of heparin, being a sulfated aminopolysaccharide. However, it contains only one sulfate group, corresponding to *Jorpes*' mono sulphuric acid, it is levorotatory, and this is due to the amino sugar being acetylgalactosamine, instead of glucososulfamine, and the metachromatic activity is qualitatively different giving a blue-purple color with azure A compared with the reddish-purple given by all true metachromatic compounds The material shows low biological activity but on sulfonation they find it gives higher activity than beef α-heparin.

A limitation to this table is the difficulty of comparing quantitatively the properties of different heparins. The measurement of anticoagulant activity in this table refers to values obtained on *whole cat blood. On this test, β-heparin shows a very low value compared* to beef α-heparin. However, *Marbet* and *Winterstein* found β-heparin had ⅓ the potency of α-heparin when tested for its ability to inhibit the clotting of oxalated or citrated plasma with thrombin, although the potency was only 11 u/mg when tested for antithromboplastic activity in the prothrombin time. This variation in the ratio of activities of other heparins to beef heparin applies to all the heparins and heparinoid substances. Thus, with dog, pork and sheep heparin, it was originally reported that these heparins showed values much closer to that of beef heparin when compared with beef heparin on the basis of inhibiting the clotting of oxalated beef blood with thrombin, i e the values for dog heparin were lower and for pork and sheep heparin higher with this system. However, we are now finding in our own laboratory that our values for the antithrombic activity of dog, pork and sheep heparin relative to beef heparin *are identical with those obtained with fresh whole* blood, due apparently to small changes in reagents which have had the net effect of increasing the amount of thrombin used in the test. We are prejudiced in favour of the expression of the biological

activity of heparin in terms of its action on freshly drawn whole blood (the *Charles* and *Scott* or *Jorpes'* modifications of the Howell method) since this alone gives relative values corresponding to what is found when the materials are injected. In addition, we have never found other types of assay to have the reproducibility of the whole blood method. I.e. we obtained the same value for dog heparin in 1952, as in 1941 It is easy to get reproducible results with most types of assay, when assaying beef α-heparin against itself but this is not the case when other heparins are compared with beef heparin.

Metachromasia is, I believe, well known to you, as being the property of causing certain dyes to change color. As shown by *Bank* and *Burgenberg de Jong* (1939) and *Jaques, Mitford* and *Ricker* (1947), the phenomenon is one where acidic compounds forming complexes with basic dyes cause the absorption band of the dye to shift to a shorter wave-length. Many dyes may be used. Toluidine blue is most common. We recommend azure A, as the essential component of toluidine blue appears to have the same structure as this dye. A useful picture of the reactions is that it is due to the absorption of dye molecules on a surface sufficiently close together for secondary valency bonds to develop between the thiazine rings. The shift in the absorption band is due to these secondary valency bonds and can be suppressed by a rise in temperature, alcohol, etc. The complex formation is markedly affected by salts, pH, molecular size and concentration of the acid substance Metachromasia is a property of mucopolysaccharides, nucleic acids, detergents, potassium thiocyanate and the ordinary porcelain sink. Under the conditions laid down by *Jaques, Mitford* and *Macdonald*, however, only heparin will give metachromasia in quantities less than 0 1 mg. Interestingly, this property is shown to the same degree by all the common heparins, except β-heparin. β-heparin on the other hand gives a different color with azure A, which is not true of meta-

be crystallized, due to the fact that the barium salt is quite soluble at 65° C. and insoluble at room temperature. It contains about 15% water and 20% barium.

Charles and *Scott's* procedure for the crystallization of heparin depends on the unique

pork and sheep heparin. α-heparin can be distinguished from β-heparin on the basis that the zinc salt of the former is soluble in dilute methyl alcohol. Barium salts of chondroitin sulphuric acid, mucoitin sulphuric acid and heparin monosulphuric acid are more soluble than the barium salts of the heparin trisulphuric acids The monosulphuric acid is precipitated with one-tenth volume of alcohol, leaving chondroitin sulphuric acid in solution. *Jorpes* has shown that the rate of hydrolysis of the glycoside link in acid solution is a valuable way of characterizing these compounds. While the glycoside link in hyaluronic acid, mucoitin sulphuric acid and chondroitin sulphuric acid is easily hydrolysed, that of the heparins is attacked much more slowly.

Paper chromatography of commercial heparin. Paper chromatography has added a new approach to

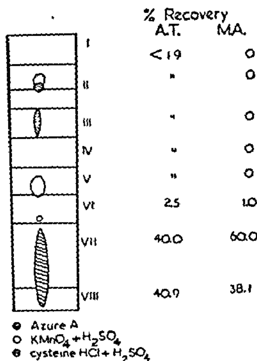


Fig. 6. Drawing of paper chromatogram for beef heparin. 0.233 mg applied. Developing solvent. 52.5% EtOH, 1% NH_4OH, 46.5% H_2O. O = Metachromatic colour (reddish-purple) with azure A; O = Brown spot for reducing substances with $KMnO_4$-H_2SO_4; O = Pink spot for desoxyribose with cysteine HCl-H_2SO_4. Ten papers eluted with water and sections combined for antithrombin, metachromatic assay and hydrolysis and chromatography of resulting sugars.

cal $AgNO_3$, indicating a complex carbohydrate (in sections II, V, VII). The spot in section VI is protein. Metachromatic spots are observed at the spot of application and in sections VII and VIII. It has been possible to separate the last spot into three metachromatic components, by changes in development conditions. On extracting sections of the paper with water, the metachromatic activity and antithrombic activity are found together in the last two sections of the paper. An interesting demonstration of what was discussed earlier is the finding that the material in section II while metachromatic on filter paper, was not metachromatic when extracted and tested in vitro by the method of *Jaques, Milford* and *Ricker*, in contrast to the heparin itself from sections VII and VIII. We have been struck by the production of metachromasia on filter paper by substances which proved to be non metachromatic in vitro and believe that the results on paper parallel the results in tissue section. May we suggest in particular, that the physical conditions and local concentration result in metachromasia from various substances, whereas the in vitro conditions are specific for heparin.

The same technique has been applied to heparins from different species (fig. 7). Beef heparin as shown, under certain conditions gives three metachromatic spots in the place of one shown in fig. 6. Also shown are the spots with $KMnO_4$-H_2SO_4 for a polysaccharide. Three spots with ammoniacal silver nitrate (polysaccharides or inorganic material) are also seen. Sheep heparin gave two metachromatic spots in the same position as for beef heparin while the supernatant gave a quite different spot. Dog and pork heparin spotted quite close to the solvent front. β-heparin gave one spot of a different metachromatic color (bluish-purple). Uroheparin gave two spots. The importance of the concentration of alcohol used should be underlined. The concentrations shown were those which out of a number tested, gave satisfactory resolution.

It is evident that commercial heparin contains in addition to the main component, which is the anticoagulant, two and possibly three polysaccharide impurities and a trace of protein. Analyses on eluates have been conducted for the component sugars. For pig heparin, which has been most completely analysed to date, glucosamine, glucuronic acid, glucose, an unidentified sugar, and protein were present in the various impurities.

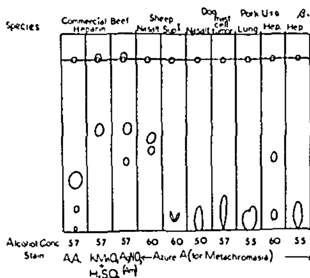


Fig. 7. Paper chromatograms for various heparins. Sheep, dog and pork heparin were isolated as the crystalline Ba salts and converted to the Na salts. The mother liquor of the crystallization of the sheep heparin was precipitated with 66% alcohol to give "sup.t". – β-heparin kindly supplied by Dr. *A. Winterstein*.

rally
, and
pical
examples are shown in table 3 Although the term heparin was originally applied to the material from dog liver, since the work of *Charles* and *Scott* twenty years ago, it has been applied almost exclusively to the material from beef lung, which is the chief commercial source.

Distribution of heparin. Essential information in discussing the physiology of any substance is its distribution in tissues. Values for beef and dog tissue are shown in table 4. Lung and intestine and muscle are the tissues containing considerable amounts of heparin. The

Table 4
Distribution of heparin in tissues (from *Jaques*, 1941)

units/100 g		
	Ox	Dog
Lung	220	1100
Intestine	260	730
Muscle	190	400
Liver	190	2800
Spleen	70	210
Heart	38	100
Thymus	3.5	11

mg of barium salt/100 g		
	Liver	Lung
Dog	2	4
Ox	2	2
Pig	4	14
Sheep	–	8

Effect of anesthetic on heparin from dog liver

	units/100 g
Na pentobarbital	1800, 2000
Ether	550, 309, 468, 1610

association of heparin with the liver is limited to the canine species, a point first made by *Doyon* and later by *Wilander*. Spleen, heart and thymus have less, and so far none has been obtained from brain. An interesting point is that one can recover a larger amount of heparin on a weight basis from those species, pig and sheep, which have heparin of a lower biological activity, so that the biological activity recovered as the barium salt remains of the same order.

This approach, however, has many limitations. Aside from the general physiological principle, that a high concentration of a substance in a tissue may mean that this is the site of storage, not of secretion, ther[illegible] general problems of the extraction process. Present day commercial methods of ex[illegible] much heparin from beef lung as that shown, so that at best [illegible] Further, the extraction method used is that of [illegible] mental though it is to everything we know about heparin, [illegible] applying it to other tissues. The initial autolysis step is essential in this method, [illegible] inspection of this step leaves one with the impression that this process varies from tissue to tissue. How this affects results, is also shown in table 4. Heparin was extracted from the livers of dogs under several anesthetics. A very marked difference in the recovery of heparin is indicated between the barbiturate and ether anesthesia. However, direct experiment in which the liver after mincing was divided and autolysed for different times showed this difference was due to the differences in extraction and not to difference in amount of heparin present.

In general, heparin is found in vascular tissues and the heparin content of the tissue parallels the occurrence of mast cells. *E. G. Wilander* (1938) showed that heparin and mast cells are both present in ox aorta and inferior vena cava and absent in pig aorta and while both are present in dog liver, both are absent in rat liver but abundant in rat subcutaneous tissue. Heparin has not been recovered from brain, although it is debatable whether the *Charles* and *Scott* method is applicable to tissue containing large amounts of lipid. Finally, the greatest advantage of the *Charles* and *Scott* method is at the same time its greatest disadvantage. The method is one for large amounts of tissue and when carried through to the isolation of the barium salt allows the heparin to be weighed and identified by specific biological activity and chemical analyses. However, this requires quantities of tissue over 100 g in weight. As pointed out by *Sylvia Bensley*, this means that the chemical evidence obtained to date proves *association* of heparin and mast cells in tissues, not identification. We must rely wholly on histological evidence for a closer relationship, although our definition of heparin is a chemical one. Methods suitable for small amounts of tissue would be helpful in this regard. We have found it possible to analyse tissue chromatographically, after extracting the tissue successively with saline at 100° C., then acetone and water at room temperature, reducing the volume of the aqueous fraction and transferring it to filter paper for chromatographic development. This method can be successfully applied to as little as 0.5 g of tissue, so that we hope it will be of value in tissue biopsies.

The presence of heparin in blood and tissue fluids. Howell's original interest in heparin appears to have been due to the need of a natural anticoagulant to fit in with his hypothesis regarding the nature of prothrombin activation. Attention has therefore always been focussed on the presence or absence of heparin in blood. Various methods have been developed for detecting and measuring heparin in blood (*Jaques*, 1949). The ordinary *Lee* and *White* coagulation time will detect quantities of heparin less than 0.2 u/ml. It can be rendered more sensitive by using silicone.

Heparin in blood can be neutralized with protamine or azure A and from the amount required to neutralize it, the amount of heparin present can be calculated. The method of

Charles and *Scott* for isolating heparin from tissues can be applied to blood. Finally, two methods have been developed for the separation of heparin from blood, based on the precipitation of heparin with octylamine and the separation of heparin from proteins by phenol

When applied to normal

as to indicate that normal

human, dog, beef or rabbit blood does not contain any significant amount of heparin. Whether it contains any,

Majanen (1952) calculate,

mucoprotein is 27 μg/ml whereas the protamine equivalent of any

chromatic or other activity measured can be wholly explained by the much larger quantities of salts, proteins or mucoid substances present, even in partially purified extracts. *Glick* (1951) who has studied extensively the non-specific hyaluronidase of serum reports that on isolation this substance is metachromatic, precipitated by protamine and octylamine but is not an anticoagulant. This suggests there may be present in human blood a heparin of low anticoagulant activity.

The presence of heparin in various effusions into body cavities has been satisfactorily demonstrated by the fact that these fluids produced incoagulability of blood which was completely reversed by protamine. *Fontaine* (1951) has shown this for extrapleural, intrapleural and articular effusions of blood and *Palla* (1952) for fluid from ovarian cysts. The one fully proven case of heparin appearing as a circulating anticoagulant is in anaphylactic and peptone shock in the dog It has been shown for canine anaphylaxis (*Jaques* and *Waters*, 1941) that: 1. the blood becomes incoagulable in this condition, 2. the clotting time can be reduced to normal values with protamine, 3. heparin has been isolated from such blood as the crystalline barium salt and identified chemically, 4. the amount isolated accounts quantitatively for the incoagulability of the blood, 5. the heparin content of the liver is reduced to a very low value immediately after the appearance in the blood, 6. the mast cells appear very severely damaged at the same time, 7. no heparin can be detected in the blood of a sensitized liverless dog receiving antigen, although symptoms of anaphylaxis can be

gen (*Scroggie* and *Jaques*, 1949) Many of these points have also been established for peptone shock.

The secretion of heparin. The evidence just cited establishes completely that the liberation of heparin is responsible for the incoagulability of the blood in canine anaphylaxis, that the heparin comes only from the liver and is associated with the disintegration and disappearance of the liver mast cells. The last point has recently been challenged by *Lecomte* and *Baeckeland* (1953) However, it has not been possible to obtain liberation of even moderate amounts of heparin in other species The increase in clotting time in anaphylaxis in the rabbit is relatively slight. This may be due to rabbit heparin having low anticoagulant activity but it is much more likely that the dog represents an exceptional case. *Doyon* concluded many years ago (1912, 1921) that "while all tissues contain the anticoagulant, the liver contains an easily mobilised reserve for the organism In fact, only that of the liver appears to be able to pass easily into the blood under certain influences, for example experimentally under the influence of peptone and of atropine Moreover, this passage into the blood occurs more or less easily depending on the animal species; peptone and atropine, which are effective in the dog are inactive in the rabbit." *Doyon* found that this lability of heparin in dog liver also

extends to extraction of the heparin. Simple exposure of dog liver to chloroform vapour result in heparin appearing in the liquid which exudes, whereas other tissues must be s jected to pretreatment (e.g. autoclaving, autolysis, alkali) before the heparin can be extrac

Some information has been obtained in this connection regarding the factors involve the release of heparin by mast cells. A view first advanced by *De Waele* (1912) and m recently by *Rocha e Silva* (1946) is that the liberation of heparin and histamine by the l in peptone and anaphylactic shock is due to the effect of the agents on the blood. *Delez* reported that perfusion of the washed isolated liver with peptone in saline resulted n heparin being released, whereas if the saline was followed by freshly drawn blood contain added peptone, there was release of the anticoagulant. Since pronounced leukopenia thrombocytopenia occurs in anaphylactic and peptone shock, due to agglutination filtering out of platelet clumps, it was thought that the release of heparin was due to t Our own studies summarized in fig. 8, are not altogether in support of this. Various ty

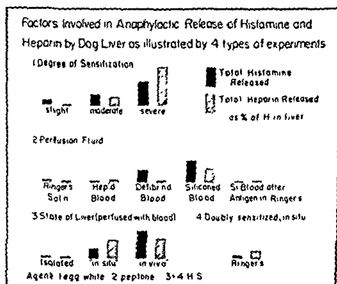


Fig. 8. Factors involved in anaphylactic release of histamine and heparin from dog liver.

of experiment have been summarized on the basis of the total amount of histamine and heparin released *to the circulation or perfusion fluid expressed as a percentage of* that in the liver. First, while I have already mentioned that the heparin in dog liver appears to differ from that elsewhere in its mobility, the same appears to be *true for histamine*. The amount of histamine liberated paralleled the amount of heparin in all cases.

Thus as judged by other symptoms for the degree of shock and sensitization, the two increase in a parallel fashion. However, with proper care, the perfusion of the isolated liver with peptone in Ringer's solution will result in the liberation of histamine and heparin and while the amounts are a small percentage of the total in the liver, they would be sufficient to produce hypocoagulability and fall in blood pressure in the whole animal. About the same amount is liberated with heparinized blood and defibrinated blood, but if blood collected in silicone is used for the perfusion of the isolated liver, the amounts of histamine and heparin liberated are of the same order as in the intact animal. *Rocha e Silva* concluded that this demonstrates that coagulation factors, particularly platelet agglutination and activa-

tion of plasminogen are important for the release of heparin and histamine. However, we believe that there is another explanation. If the isolated liver is compared with a liver in ... f the circulation is completed but the liver is not lifted out of the body

as the result of the technique of preparation, which determines whether the ... liber... histamine and heparin in response to antigen or peptone.

T

it is removed rapidly from the circulation; it is found in the mast cells close to blood vessels, and in greatest amount and number where there is extensive strain (lung) or rapid breakdown of tissue (involuting thymus, area of invasion by tumors). However, up to date, satisfactory direct evidence has eluded us. It may be, of course, that heparin is associated with other functions. I am, however, inclined to believe rather that it has been lack of methods suitable for test

With greater kn

to design adequate experiments ...

Bank, O., ... Protoplasma 32, 489 (1939). – *Bell, H. J.*: Species Differences in Hepa

Heparinase.

Doyon, M.:

– *Fontaine*, ...

and *Stolstad, E. L. R.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 82, 280 (1953). – *Glick, D.*, et al.: Science 113, ... (1951); Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 81, 362 (1952) Pediatrics 7, 472 (1951). – *Howell, W. H.*: Proc. Inst. Med. Chicago 5, 139 (19

46, 365 (1930). – *Iankovsky*,

Physiol. 125, 98 (1939); Heparin in Blood Clotting

1941; Acta haemat (Basel) 2, 188 (1949); Rev. Hémat 7, 74 (1952); Ann Rev. Physiol. 16, 175 (1954). – *Jaques, L. B.*, and *Keeri-Szanto, E.* Canad. J med. Sci. 30, 353 (1952). – *Jaques, L. B., Bruce-Mitford, M.*, and *Ricker, A. G.*: Rev. canad. Biol. 6, 740 (1947). – *Jaques, L. B., Monkhouse, F. C.*, and *Stewart, M.*. J. Physiol. 109, 41 (1949). – *Jaques, L. B., Naple, E.*, and *Levy, S. W.*: Circulation Res. 1, 321 (1953). – *Jaques, L. B.*, and *Ricker, A. G.*. Blood 3, 1197 (1948). – *Jaques, L. B.*, and *Waters, E. T.* J. Physiol 99, 454 (1941) – *Jaques, L. B*, *Waters, E T*, and *Charles, A. F.*: J. biol. Chem. 144, 229 (1942). – *Jorpes, J E.* Biochem. J 36, 203 (1942); Heparin in the Treatment of Thrombosis. 2nd Edition. Oxford/London 1946 – *Jorpes J E.*, and *Bergstrom, S.* J. biol. Chem. 118, 447 (1937). – *Jorpes, J. E.*, and *Gardell, S.* J

haemat. (Basel) 10, 165 (1953).

Physiological Inactivation of Heparin

stein, A.: Helv physiol. pharmacol. Acta 9, 24 (1951 a), Helv. chim. Acta 34, 2311 (1951 b). – *Meyer, K.*, and *Rapport, M. M.* Science 113, 596 (1951). – *Monkhouse, F. C.* Amer. J. Physiol. (in press). – *Monkhouse, F. C.*, and *Jaques, L. B.*: J. Lab. clin. Med. 36, 782 (1950) – *Monkhouse, F. C., MacMillan, R. L.*, and *Brown, K. W. G.* J. Lab. clin. Med. 42, 92 (1953). – *Nandris-Calugareanu, M.* C. R. Soc. Biol. (Paris) 101, 313 (1929). – *Nikkila, E. A.*, and *Majanen, S.* Scand J. clin. Lab. Invest. 4, 204 (1952) – *Palla, V.*: Minerva ginec. (Torino) 4, 1 (1952). – *Reed, C. I.*: Amer. J. Physiol. 74, 79 (1925). – *Rocha e Silva, M.* Histamine e Anaf

L. B.: J Immunol. 62, 103 (1949) – *S*

of Saskatchewan 1949. – *Waters, E.*

Wilander, O. Skand. Arch. Physiol. 81, Suppl. 15 (1938).

Summary. The disposal of commercial heparin after injection has been studied by a variety of approaches,—following the increased clotting time of the blood, extracting the injected heparin from the blood, and attempting to isolate degradation products from the urine, before and after blocking the reticulo-endothelial system, damaging the liver, etc. Results have been variabl [illegible] ing on species and level of dosage but a general pattern seems to have been found [illegible] d in only traces of degradation products in the urine, and nep [illegible] liver damage have had little effect on the disappearance of he [illegible] doses have resulted in the excretion of uroheparin, and the retardation of the [illegible] ance of the heparin from the circulation by nephrectomy. An enzyme, heparinase, has been found in liver and kidney, which inactivates heparin and quite active extracts of this enzyme are now available. Fractionation procedures suggest there may be at least two enzymes present in mammalian tissue.

The physiology of native heparin requires elucidation. The establishment of (a) heparin mono-, di-, and tri-sulphuric acids by *Jorpes*, (b) of species differences (both physical and biological) in the tri-sulphuric acids by *Jaques, Waters* and *Charles* and (c) of α- and β-heparins by *Marbet* and *Winterstein* means that extensive, simultaneous study of the various heparins in tissues must be undertaken. Paper chromatography has proved very useful in this regard, as also in analysing the heparins from various sources. In the dog, there is a correlation between vascularity and α-heparin content of tissues corresponding to a perivascular habitat of the mast cells and supporting the view that heparin is a local secretion for maintaining the fluidity of blood, but these relations may not hold for other species.

Zusammenfassung. Es wurde das Verhalten von injiziertem Handelsheparin auf verschiedene Arten untersucht: durch Bestimmung der verlängerten Blutgerinnungszeit, durch Extraktion des injizierten Heparins aus dem Blut, durch Versuche, Abbauprodukte aus dem Harn, vor und nach der Blockierung des reticuloendothelialen Systems und Schädigung der Leber usw., zu isolieren. Die Resultate differierten je nach Tierart und Dosierung, es konnte aber ein allgemeines Schema gefunden werden. Mittlere Dosen ergaben nur Auftreten von Spuren von Abbauprodukten im Harn, Nephrektomie, Blockierung des reticuloendothelialen Systems oder Schädigung der Leber hatten nur einen geringen Einfluß auf das Verschwinden des Heparins aus dem Blut. Hohe Dosen bewirkten Ausscheidung von Uroheparin und eine Verzögerung des Verschwindens von Heparin aus dem Kreislauf bei Nephrektomie. In Leber und Niere wurde ein Enzym, die Heparinase, gefunden, welches das Heparin inaktiviert. Es sind bereits ziemlich aktive Extrakte dieses Enzyms erhältlich. Fraktionierungen lassen vermuten, daß mindestens zwei Enzyme im Säugetiergewebe vorhanden sind.

Die Physiologie des nativen Heparins bedarf noch der Abklärung. Das Auffinden von a) Heparinmono-, -di- und -trischwefelsäuren durch *Jorpes*, b) von physikalischen und biologischen Artunterschieden der Trischwefelsäure durch *Jaques, Waters* und *Charles*, und c) von α- und β-Heparinen durch *Marbet* und *Winterstein* zeigt, daß eine gründliche und gleichzeitige Untersuchung der verschiedenen Heparine im Gewebe unternommen werden muß. Für diese Zwecke und zur Analyse von Heparinen aus verschiedenen Quellen hat sich die Papierchromatographie als sehr nützlich erwiesen. Beim Hund besteht eine Beziehung zwischen Gefäßreichtum und α-Heparin-Gehalt des Gewebes, entsprechend der perivascularen Lokalisation der Mastzellen. Diese Korrelation unterstützt die Ansicht, daß Heparin ein lokales Sekretionsprodukt zur Aufrechterhaltung der Blutviskosität sei. Es ist nicht sicher, ob diese Verhältnisse für andere Tierarten auch zutreffen oder nicht.

Résumé. Le sort de l'héparine exogène, injectée i.v., a été étudié par différents moyens: détermination du temps de coagulation prolongé, *extraction de l'héparine du sang*, essai d'isoler de l'urine des produits de transformation, avant et après blocage du système réticulo-endothélial ou lésion provoquée du foie, etc. Les résultats ont été variables selon l'espèce animale et le dosage, mais des données générales peuvent être dégagées. Après des doses modérées, l'analyse de l'urine ne donne que des traces de produits de transformation;

rine en circulation chez l'animal néphrectomisé. Dans le foie et les reins, on a découvert un ferment, l'héparinase, qui inactive l'héparine. Des extraits ayant une activité fermentaire assez élevée peuvent être préparés maintenant. Les recherches chimiques utilisant la méthode du fractionnement permettent de supposer qu'il y a probablement deux ferments au moins dans le tissu des mammifères.

La physiologie de l'héparine endogène a besoin d'être élucidée. Les faits suivants indiquent que des études simultanées étendues des différentes héparines tissulaires doivent être entreprises: (a) découverte par *Jorpes* des acides héparine-mono-, -di- et -tri-sulfuriques, (b) mise en évidence par *Jaques, Waters* et *Charles* de différences (physiques et biologiques) dans les acides tri-sulfuriques, d'une espèce à l'autre, (c) différenciation entre α- et β-héparines par *Marbet* et *Winterstein*. Pour ces recherches comme pour l'analyse des héparines de différentes provenances, la chromatographie sur papier s'est révélée très utile. Chez le chien, il existe un rapport entre la vascularité et la teneur de α-héparine des tissus. Ceci correspond à une localisation périvasculaire des mastocytes et vient à l'appui de l'opinion selon laquelle l'héparine est une sécrétion locale destinée à maintenir la fluidité du sang. Toutefois, ceci n'est pas valable pour d'autres espèces animales.

Discussion

E. Deutsch, Wien (Österreich): Bei einem Patienten mit sehr ausgedehnter Urticaria pigmentosa

Allergie gegen Heparin, wenn dieses intracutan in den Bereich der Effloreszenzen injiziert wurde.

the anterior pituitary. Second, it would be of general interest to hear of his observations concerning the disposal of commercial heparin and concerning the physiology of native heparin in the presence of atherosclerosis. I am aware that his investigations have, in the main, been confined to the dog, but he

siology would seem important

to large thrombosing doses and I never could demonstrate any heparin in the blood of these injected dogs

An in Vivo Method for the Assay of Heparin

J. E. Jorpes, Margareta Blombäck and B. Blombäck

Chemistry Department II, Karolinska Institutet, Stockholm (Sweden) – Direktor: Prof. J. E. Jorpes

With the increasing use of heparin, the question of its assay has gained in importance. The matter has recently become topical, owing to the difficulties encountered in determining the anticoagulant activity of heparin. It has been found that the results obtained are greatly dependent on the methods applied, a serious drawback in a biological assay.

It has been found (1) that commercial samples of heparin assayed with the U.S.P. XIV method tend to give lower figures for the anticoagulant activity than when assayed with fresh whole blood or with a thrombin method. Thus commercial samples of the Swedish heparin (Vitrum), when assayed with the U.S.P. method, frequently gave 20% lower figures than with the fresh whole blood method. A sample of the Danish heparin (Novo) analyzed in 1953 showed an activity of 3,335 I.U./ml as assayed against the international heparin standard, instead of the declared strength of 5,000 I.U./ml. The discrepancy was certainly not due to a deficiency in the strength of the heparin samples.

The old Swedish standard heparin had, when assayed with the whole blood method using fresh ox blood, a potency of 81 I.U. (2), whereas it had 82 I.U./mg with the thrombin method of *Studer* and *Winterstein* (3). The U.S.P. method gave, however, only 67 I.U./mg.

In view of the difficulties of obtaining uniform results with the use of one or other of the in vitro methods, we soon concentrated our efforts on devising an in vivo method. There is every reason to attempt to dispense with the artificial systems hitherto in use, since they imply a lack of one or more of the normal coagulation factors, or the introduction of seriously disturbing components, such as an excess of thrombokinase or an unbalanced quantity of calcium.

of all the factors entering into the coagulation system, and no disturbing elements are introduced. Since it was found that unanæsthetized sheep could be used, the influence of narcosis could also be eliminated.

Our experience with the in vivo technique in animals has hitherto been favourable. Moreover, we have been able to confirm that the methods using fresh, unaltered whole blood are fully reliable.

Experimental

Our first experiments were made on cats and dogs under nembutal anaesthesia. Heparin of known strength was injected intravenously in small doses, increasing in size by 10–20%, at intervals of 3–4 hours. The coagulation time of the blood, taken from the femoral vein, was determined four minutes after each injection. The values were plotted on a curve, from which the strength of an unknown sample could be read off after injection of a suitable dose.

Better results were obtained in sheep, since general anaesthesia was unnecessary and capillary bleeding could be avoided.

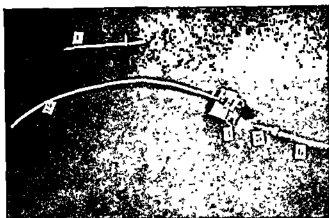


Fig. 1.



Fig 2

Fig. 1 and 2 A polyethylene tubing is inserted into the jugular vein of a sheep and kept in place by means of a specially constructed coupler

During the whole experiment, a continuous flow of sterile, physiological saline solution runs into the vein at a rate of 15–20 drops per minute Only small doses of heparin are given. The maximal effect is reached four minutes after the injection (fig. 3) Blood samples for determination of the coagulation time were taken exactly four minutes after injection as recorded with a stopwatch.

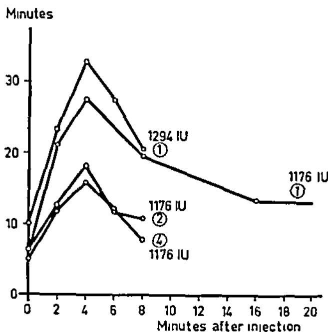


Fig. 3. Only small doses of heparin are given. The maximal effect is reached four minutes after the injection.

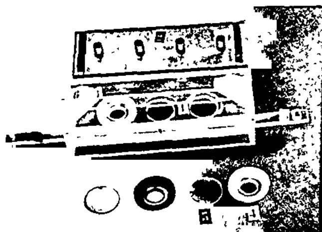


Fig 4. The modified Bergqvist chamber.

a white background. Owing to the movement of the cups, the readings are fairly distinct.

Two chambers with three watch glasses in each are used for each determination, thus giving six single determinations for each sample. In the individual sample, the normal values—i.e. 5 (4–6) minutes—usually deviate from each other by 15–20 seconds. With longer coagulation times, approaching 20 minutes, the readings are less distinct.

In our series of experiments, none of the animals suffered any ill effects.

Results

As seen in fig. 5, a difference of 10% in the quantity of heparin injected resulted in a distinct difference in the coagulation time. Consequently, it should be possible to locate the strength of an unknown sample of heparin between two points differing in strength by 10%. In fact, this proved to be the case.

The living animal does react to increasing doses of heparin in a stoichiometric way. Consequently, *the anticoagulant heparin can be assayed in the same way as the other hormones.*

The thrombin method of *Studer* and *Winterstein* has many advantages. It is easy to work with and gives usually a correct level for the strength. Nevertheless, it has its pitfalls. At one time, we consistently obtained values too high by 20% on analyzing 16 different samples of heparin, until we found that a new batch of plasma gave the correct figures. The method can, in fact, give the most peculiar results. Thus, the β-heparin of *Marbet* and *Winterstein* (6, 7) was found to contain about 50 (sheep) and 25 (ox) I.U./mg. With the whole blood method, the figures were 3–4 and 8 I.U./mg, respectively, and with the in vivo method 3 and 8 I.U./mg respectively as assayed in both the cat and the dog. The U.S.P. XIV method showed no anticoagulant activity whatsoever, or less than 2–3 I.U./mg (*Yamashina* [8]).

The B.P. 1953 method worked out by *Adams* and *Smith* (9) is rapid and simple in performance. As pointed out by *Smith* the data can be submitted to analysis of variance and the fiducial limits can easily be obtained. Unfortunately, however, this tells very little about the

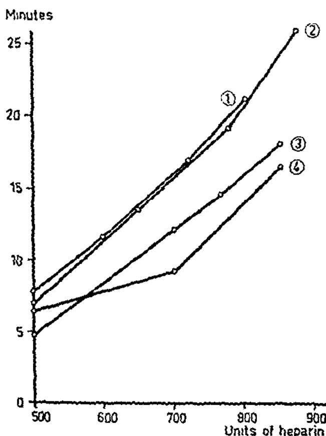


Fig. 5. A difference of 10% in the quantity of heparin injected resulted in a distinct difference in coagulation time.

anticoagulant activity, the heparin sample would exert, under physiological conditions. In several instances we also found the level of strength indicated by this method to be erroneous.

Table I

The strength of the new Swedish standard heparin (I) and the old Swedish standard heparin (II) as found in using different methods of assay. I.U./mg waterfree substance

	In vivo (sheep)	Fresh ox blood*	Thrombin method**	U.S.P. 1950	B.P. 1953
I	110	108	107	96	103
II	80	81	82	67	73

* *Jalling* et al. (2)
** *Studer* and *Winterstein* (3)

1. *Blomback, Blomback, Corneliusson* and *Jorpes* J. Pharm. Pharmacol. 5, 1031 (1953). – 2. *Jalling, Jorpes* and *Lindén*: Quart J. Pharm. 19, 96 (1946). – 3 *Studer* and *Winterstein*: Helv. physiol. pharmacol. Acta 9, 6 (1950). – 4. *Hallgren* and *Bjorck* Nord. VetMed. 5, 1 (1953). – 5. *Bergqvist*: Acta chir scand. 92, Suppl. 101 (1945) – 6 *Marbet* and *Winterstein* Helv. chim. Acta 34, 2311 (1951). – 7. *Marbet* and *Winterstein* Experientia 8, 41 (1952). – 8. *Yamashina* Acta chem. scand. 8, 1316 (1954) – 9. *Adams* and *Smith* J. Pharm Pharmacol 2, 836 (1950)

Summary. The anticoagulant activity of heparin has been assayed in sheep, by giving small consecutive doses intravenously at intervalls of four hours, and determining the coagulation time four minutes after injection. A curve is plotted, using doses of a standard heparin varying in strength by 10–20%. This is followed by one or two injections of the unknown heparin in suitable doses The figures found agree, with a margin of a few per cent, with the theoretical ones.

The fresh whole blood method, using ox blood in vitro, is found to give identical figures to those obtained with the in vivo method.

The unreliability of the methods using artificial systems with citrated plasma or salted whole blood, including the U.S P. XIV method, is discussed. An in vivo method is devised as a reference technique in assaying heparin.

Zusammenfassung. Die antikoagulierende Wirkung des Heparins wurde an Schafen geprüft, indem man kleine Dosen in Abständen von 4 Stunden intravenos injizierte und die Gerinnungszeit 4 Minuten nach der Injektion bestimmte. Es wird eine Kurve aufgestellt, wobei Dosen von Standardheparin verwendet werden, deren Stärke um 10–20% variiert Darauf folgen eine oder zwei Injektionen der unbekannten Heparinlösung in geeigneten Dosen. Die gefundenen Werte stimmen, innerhalb einer Fehlergrenze von einigen Prozenten, mit den theoretischen Werten uberein

Die Vollblutmethode, die Rinderblut in vitro benutzt, ergibt die gleichen Werte wie die In-vivo-Methode.

Die Unzuverlassigkeit der Methoden, bei denen mit Citratplasma oder Salz-Vollblut gearbeitet wird, inbegriffen die U.S.P.XIV-Methode, wird besprochen. Eine In-vivo-Methode als zuverlassiges Verfahren zur Heparinbestimmung wird angegeben.

en dose adéquate d'héparine à examiner. Les résultats obtenus correspondent à la courbe théorique.

La méthode de sang complet frais, utilisant du sang de bœuf in vitro donne des résultats identiques à ceux obtenus par la méthode in vivo.

L'inexactitude des méthodes, utilisant du plasma citraté ou du sang complet avec adjonction de sel, y compris la méthode de l'U.S.P. XIV est discutée. Une méthode in vivo est proposée pour la détermination exacte de l'héparine.

Discussion

von Sulfierungsprodukten, die aus Abfällen der [illegible] schen. Diese Verfälschungen lassen sich gerinnungsphysiologisch nicht fassen. Nur die von *A. Studer* beschriebenen toxischen Wirkungen solcher Präparate (Hundeniere) – die identisch sind mit denjenigen anderer Heparinersatzpräparate – lassen Beimengungen erkennen. Es ist zu fordern, daß die fur die Humantherapie bestimmten Heparinpräparate ausdrucklich als reines Naturprodukt deklariert werden.

Sur le pouvoir antithrombinique de l'héparine

M. Burstein

Centre National de Transfusion sanguine, Paris (France) – Directeur: Dr J. P. Soulier

On sait qu'en présence d'un cofacteur plasmatique, l'héparine s'oppose à la gélification du fibrinogène par la thrombine et allonge de ce fait le temps de thrombine d'un plasma décalcifié (4). En se combinant avec l'héparine, la protamine empêche l'action de cette dernière (3).

Au cours des recherches sur le mode d'action de l'héparine (2), nous avons constaté que l'action de la protamine est instantanée, et qu'il suffit d'ajouter à un plasma hépariné une solution de thrombine renfermant une quantité suffisante de protamine pour ramener le temps de coagulation à la normale. Or, lorsque la protamine est ajoutée non pas en même temps que la *thrombine mais peu de temps après, elle s'avère inefficace. Il en résulte que*

L'action antithrombinique possible de l'héparine a été discutée par divers auteurs et en particulier par *Astrup* et *Darling* (1), par *Quick* (6) et plus récemment par *Klein* et *Seegers* (5)

Il nous a paru intéressant de reprendre cette question par une technique différente, basée sur le fait que la neutralisation de l'héparine par la protamine est instantanée

Réactifs

Technique

La technique utilisée était la suivante On prépare une série de tubes à hémolyse contenant 0,25 cm³ de plasma humain oxalaté défibriné et hépariné à la concentration voulue; on ajoute à ces tubes 0,25 cm³ d'une solution de thrombine à différentes concentrations (120, 60 et 30 unités N.I.H./cm³), dès que la thrombine est ajoutée à un tube, celui-ci est inversé pour assurer le mélange, et un chronomètre est mis en marche; 5 et 15 secondes après l'adjonction de la thrombine, on ajoute 0,75 cm³ d'un plasma humain oxalaté non défibriné contenant une quantité de protamine largement suffisante pour neutraliser toute l'héparine présente, et l'on mesure le temps de coagulation du mélange.

On prépare ensuite des dilutions de thrombine, et l'on recherche celle qui donne le même temps de coagulation, la solution de thrombine étant ajoutée non pas avant le plasma protaminé mais après, on détermine ainsi le nombre d'unités de thrombine qui reste après contact de 5 et 15 secondes avec le plasma défibriné hépariné, et l'on calcule par différence la quantité de thrombine inactivée.

Tous ces essais sont effectués à la température de la chambre, et étant donné le court délai (5 et 15 secondes), le pouvoir antithrombinique naturel du plasma n'intervient pas.

Résultats

Rôle du taux de l'héparine et de la thrombine. Le tableau 1 montre que le plasma défibriné hépariné inactive une certaine quantité de thrombine, et que celle-ci varie en fonction du taux de l'héparine et du taux de la thrombine. Le pouvoir antithrombinique du plasma s'accentue au fur et à mesure que le taux de l'héparine s'élève, et ceci jusqu'à la concentration de 10 unités/cm³ Au delà de cette concentration, l'activité antithrombinique n'augmente plus

thı

0,2

do ...thrombine), inactive au bout de 5 secondes 15–20 unités, et au bout de 15 secondes, 25 unités Le même plasma additionné de 15 unités de thrombine (solution de thrombine à 60 unités/cm³) inactive au bout de 5 secondes 12 unités, et au bout de 15 secondes 14 unités environ, enfin, lorsqu'on ajoute 7,5 unités (solution de thrombine à 30 unités/cm³), l'inactivation porte au bout de 5 secondes sur 6,5 unités environ.

Ces chiffres, qui sont forcément approximatifs, sont calculés d'après le temps de thrombine du mélange constitué par 0,25 cm³ de plasma hépariné et de 0,75 cm³ de plasma protaminé Ce temps varie

Tableau 1

Pouvoir antithrombinique du plasma humain oxalaté, défibriné, en fonction du taux d'héparine et de thrombine (0,25 cm³ de plasma hépariné + 0,25 cm³ de la solution de thrombine; 5 et 15 secondes après, on ajoute 0,75 cm³ de plasma protaminé; temps de coagulation en secondes)

Taux d'héparine dans le plasma	Moment d'adjonction du plasma protaminé (secondes après)	Solution de thrombine		
		120 unités/cm³	60 unités/cm³	30 unités/cm³
0	5	4	6	10
	15	4	6	10
1 unité/cm³	5	5	8	14
	15	6	12	
2 unités/cm³	5	5	9	20
	15	7	20	
5 unités/cm³	5	7	15	32
	15	10	38	
10 unités/cm³	5	8	18	40
	15	13	45	
20 unités/cm³	5	8	18	40

en fonction du nombre d'unités de thrombine ajoutée: 30 unités = 4 sec. environ; 15 unités = 6 sec.; 10 unités = 8 sec.; 7,5 unités = 10 sec ; 5 unités = 12-13 sec.; 3 unités = 18-20 sec.; 1,5 unité = 30-32 sec.; 1,25 unité = 40-45 sec. D'après ces chiffres on calcule le nombre d'unités de thrombine qui restent après contact de 5-15 secondes avec le plasma héparmé, et, par différence, le nombre d'unités de thrombine inactivées.

Rôle du pH et de la concentration saline. Le pH du plasma oxalaté est de 7,7 environ. L'expérience montre que l'inactivation de la thrombine par le plasma défibriné héparmé est pratiquement indépendante du pH dans la zône de pH 7,7 à pH 9,0. Par contre (tableau 2), l'acidification au-dessous de pH 7,0 (adjonction de HCl N), et surtout l'alcalinisation au-delà de pH 9,5 (adjonction de NaOH N), diminue le pouvoir antithrombinique du plasma hépariné.

L'intensité de l'action antithrombinique varie suivant la concentration saline (tableau 3). Une élévation modérée de celle-ci renforce l'effet de l'héparine, par contre, une élévation plus marquée l'atténue, et à partir d'une certaine concentration saline l'héparine devient inactive. La courbe de l'activité antithrombinique de l'héparine en fonction de la concentration en NaCl passe ainsi par un maximum.

Tableau 2

Pouvoir antithrombinique du plasma humain oxalaté, défibriné et hépariné (10 unités/cm³), en fonction du pH (0,25 cm³ de plasma hépariné + 0,25 cm³ de la solution de thrombine; 5 et 15 secondes après, on ajoute 0,75 cm³ de plasma protaminé; temps de coagulation en secondes)

pH	Moment d'adjonction du plasma protaminé (secondes après)	Solution de thrombine		
		120 unités/cm³	60 unités/cm³	30 unités/cm³
6,40	5	5	10	20
	15	8		
6,70	5	6	12	25
	15	9		
7,00	5	7	14	30
	15	10		
7,70	5	8	18	40
	15	14		
8,70	5	8	18	40
	15	14		
9,50	5	6	12	22
	15	10		
10,00	5	5	8	12
	15	6		

Tableau 3

Pouvoir antithrombinique du plasma humain oxalaté, défibriné et hépariné (10 unités/cm³), en fonction de la concentration saline (0,25 cm³ de plasma hépariné + 0,06 cm³ de solution saline + 15 unités de thrombine, 5 et 15 secondes après, on ajoute 0,75 cm³ de plasma protaminé; temps de coagulation en secondes)

Moment d'adjonction du plasma protaminé	Solution ajoutée					
	H_2O	NaCl à 2%	NaCl à 5%	NaCl à 10%	NaCl à 20%	NaCl à 30%
Avant la thrombine .	6	6	7	8	12	17
5 secondes après . .	17	30	45	30	14	19
15 secondes après . .	30	>60	>60	>60	18	20

... L'
...sque complètement le ...

... stérilement trois semaines à 4° C.
...hrombinique du sérum hépariné e...

...ibriné et hépariné (10 unités/cm³) (0,25 cm³ ... 5 et 15 secondes après, on ajoute 0,75 cm³ de plasma protaminé, temps de coagulation en secondes)

Plasma	Moment d'adjonction du du plasma protaminé (secondes après)	Solution de thrombine		
		120 unités/cm³	60 unités/cm³	30 unités/cm³
Plasma normal	5	8	18	40
	15	13	45	>60
Plasma chauffé 30 min. à 58° C.	5	4	7	12
	15	5	8	14
Plasma adsorbé sur phosphate tricalcique	5	4	7	12
	15	5	8	15
Plasma extrait par chloroforme	5	4	6	10
	15	5	7	12
Plasma extrait par éther	5	6	11	25
	15	8	20	>60
Témoin · plasma non hépariné	5	4	6	10
	15	4	6	10

D...

gèi ... expériences, ceci est lié à l'inactivation irréversible d'une certaine quantité de thrombine.

Lorsqu'on ajoute de la thrombine à un plasma hépariné non défibriné, il semble qu'il se fait immédiatement un partage de cette thrombine entre le complexe héparine-cofacteur et

[1] Nous avons vérifié que le plasma de ces malades manifeste après adjonction d'héparine une activité antithrombinique normale.

fibrinogène; autrement dit, il existe une compétition pour la thrombine entre le fibrinogène et le complexe cofacteur-héparine. C'est la fraction de thrombine captée par le fibrinogène qui détermine le temps de coagulation.

Nous avons montré précédemment (2) que le temps de thrombine du plasma hépariné varie considérablement en fonction du pH; or, le pouvoir antithrombinique de l'héparine est dans une large mesure indépendant du pH (tableau 2). Il semble donc que c'est le partage de la thrombine entre le fibrinogène et l'héparine qui varie en fonction du pH.

Nous avons vu également qu'un plasma est d'autant plus sensible à l'action de l'héparine qu'il est plus pauvre en fibrinogène (2). Ceci n'a rien de surprenant; le partage de la thrombine se fait en fonction du taux d'héparine et du cofacteur, d'une part, et du taux de fibrinogène et de son affinité pour la thrombine, d'autre part.

1. *Astrup, T.*, et *Darling, S.*. Acta physiol. scand. 5, 13 (1943). – 2. *Burstein, M.*, et *Guinaud, A.*: Rev. Hémat. 8, 44, 156 (1953). – 3. *Chargaff, E.*, et *Olson, K. B.*: J. biol. Chem. 122, 153 (1938). – 4. *Howell, W. H.*, et *Holt, E.*: Amer. J. Physiol. 47, 328 (1918). – 5. *Klein, D.*, et *Seegers, W. H.*: Blood 5, 742 (1950). – 6. *Quick, A. J.* Physiol. Rev. 24, 297 (1944)

Résumé. Le pouvoir antithrombinique d'un plasma humain oxalaté défibriné et hépariné peut être mesuré en ajoutant à ce plasma une solution de thrombine à différentes concentrations, et, 5 ou 15 secondes après, du plasma protaminé. On calcule d'après le temps de coagulation la quantité de thrombine qui reste, et, par différence, la quantité de thrombine inactivée. Celle-ci varie en fonction du taux d'héparine, du taux de thrombine, du pH, de la force ionique, de la durée de contact.

Le cofacteur plasmatique est adsorbé à partir du plasma oxalaté par le phosphate tricalcique Baker. Il est détruit à 58° C, ainsi qu'après extraction du plasma par le chloroforme; il est partiellement inactivé après extraction par l'éther.

Le pouvoir antithrombinique du sérum hépariné est plus faible que celui du plasma, et il varie en fonction de la quantité de prothrombine consommée.

Zusammenfassung. Die Antithrombinwirkung von heparinhaltigem Plasma kann auf folgende Weise bestimmt werden. Zum defibrinierten Plasma (Oxalat- oder Citratplasma) wird Thrombin «Roche» in verschiedenen Konzentrationen zugegeben und 5 und 15 Sekunden später protaminhaltiges Plasma. Da Protamin das Heparin sofort neutralisiert, wird aus der Koagulationszeit die Thrombinmenge berechnet, die übrig bleibt; durch Subtraktion wird die Menge des neutralisierten Thrombins erhalten. Diese ist von der Heparinkonzentration, der Thrombinkonzentration, dem pH, der Kontaktdauer und der Konzentration des Cofaktors im Plasma abhängig.

Der Cofaktor wird aus dem Oxalatplasma an Tricalciumphosphat adsorbiert; in Anwesenheit von Citrat gelingt es, ihn zu eluieren, er ist thermolabil und wird durch Ätherextraktion teilweise, durch Chloroformextraktion ganz inaktiviert.

Der für die Aktivität des Heparins optimale pH-Wert liegt zwischen pH 7 und 9. Bei zunehmender Ionenstärke wird die Heparinwirkung zuerst erhöht, aber nach der Erreichung einer gewissen Salzkonzentration sinkt die Antithrombinwirkung.

Summary. The antithrombinic effect of heparinized plasma can be measured by adding to defibrinated (oxalated or citrated) plasma a solution of thrombin "Roche" in various concentrations and, five and fifteen seconds afterwards, protaminized plasma. Neutralization of the heparin by the protamine is instantaneous. The quantity of thrombin which remains is calculated according to the coagulation time, the quantity of thrombin neutralized is obtained by subtraction. The latter depends on the concentration of heparin, concentration of thrombin, duration of contact, pH, and content of the plasma in co-factor.

The co-factor is adsorbed from the oxalated plasma by the tribasic calcium phosphate, it can be eluated in the presence of citrate, it is thermolabile, partially inactivated after extraction with ether and completely after extraction with chloroform.

The optimum pH for the activity of heparin lies between pH 7 and 9. Increase in ionic strength at first reinforces the action of heparin but from a certain concentration of saline onwards the antithrombinic effect drops.

Considérations sur l'influence de l'héparine sur la formation de la thromboplastine plasmatique

(Exposition)

M. Verstraete et J. Vandenbroucke, Louvain (Belgique)

Résumé. L'influence de l'héparine sur la formation de la thromboplastine plasmatique est étudiée par la technique préconisée par *Biggs* et *Macfarlane* (thromboplastin generation test).

L'héparine inhibe la formation et l'action de la thromboplastine plasmatique formée. Pour une concentration donnée d'héparine, la thromboplastinoformation diffère si l'on préincube l'héparine avec un des facteurs intervenant dans la formation de la thromboplastine.

Cette étude comporte une comparaison du mode d'action de l'héparine sodique, du dextran sulfoné, de l'anticoagulant compliquant une hémophilie type A et l'anticoagulant circulant d'un adulte, non hémophile.

one of the factors intervening in thromboplastin formation. The action of heparin, sulfone dextran, the anticoagulant complicating hæmophilia of type A and the anticoagulant in adults non hæmophilic are compared.

Zusammenfassung. Die Autoren untersuchten den Einfluß des Heparins auf die Bildung des plasmatischen Thromboplastins mit der von *Biggs* und *Macfarlane* angegebenen Technik (Thromboplastinbildungstest).

Das Heparin hemmt die Bildung und die Wirkung des gebildeten plasmatischen Thromboplastins. Für eine bestimmte Heparinkonzentration ändert sich diese Wirkung, wenn man das Heparin vorher mit einem der an der Thromboplastingenese beteiligten Faktoren zusammenbringt.

Diese Versuche gestatten Vergleiche über die Wirkungsweise von Heparin, Dextransulfat, dem Anticoagulans, das bei der Hämophilie vom Typ A eine Rolle spielt, und dem, das bei nicht hämophilen Erwachsenen vorkommt.

Comparaison du thrombocide et de l'héparine in vitro et in vivo

J. Favre-Gilly, J. P. Thouverez et P. Croizat

Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Edouard Herriot, Lyon (France) – Directeur: Prof. P. Croizat

Dans la série des héparinoïdes de synthèse, le thrombocide a été découvert par le chimiste *Benend* en Allemagne en 1947.

Ce produit a ensuite été expérimenté in vitro puis in vivo chez l'animal, et utilisé cliniquement presque uniquement par les auteurs de langue allemande.

Son pouvoir anticoagulant in vitro a été précisé par *Marx* et *Vath*, et par *Halse*, son pouvoir anticoagulant in vivo chez le lapin par *Friedrich*, par *Esser* et *Scholl*, par *Marx* et *Vath* et par *Halse*. Son effet antithrombosant, dans la thrombose expérimentale du lapin, a été mis en évidence par *Friedrich*. Les premiers essais cliniques sont dus à *Halse*. Puis d'excellents résultats sont rapportés par *Babioch* (Munich), par *Matis* et coll. (Tubingen), par *Esser* et *Scholl* (Cologne), par *Johow* et *Thies* (Hambourg), par *Schreck* (Munich) et par *Kissler* (Vienne).

D'après ces auteurs, le pouvoir anticoagulant du thrombocide serait analogue à celui de l'héparine par son mécanisme (antithrombinique), mais le thrombocide serait environ 2,5 fois moins actif in vitro et in vivo, si bien que les doses thérapeutiques journalières chez l'homme seraient 2–4 fois plus fortes suivant les auteurs (600–1200 mg).

A notre connaissance, il n'y a pas encore d'expérience étendue de ce produit en dehors de [illegible]

[illegible]

Effet anticoagulant in vitro

Nous avons recherché in vitro l'effet anticoagulant du thrombocide sur le temps de coagulation et sur le temps de Howell et l'avons comparé à celui de l'héparine, puis nous avons cherché à neutraliser les effets du thrombocide et de l'héparine par le sulfate de protamine.

Le temps de coagulation du sang complet de 6 sujets a été mesuré selon *Lee* et *White* dans des tubes ordinaires, puis dans une série de tubes contenant des doses croissantes de thrombocide et, comparativement, dans une série de tubes contenant des doses croissantes d'héparine.

Il apparaît que pour un effet anticoagulant équivalent in vitro, il faut des doses de thrombocide 3 ou 4 fois plus fortes que les doses d'héparine.

Le temps de coagulation du plasma oxalaté recalcifié selon Howell, a été mesuré de même chez 6 sujets, d'abord sans anticoagulant in vitro, puis en présence de doses croissantes de thrombocide et d'héparine. On voit que pour obtenir in vitro un effet anticoagulant équivalent à celui d'une certaine dose d'héparine, il faut une dose de thrombocide 6–7 fois plus élevée

La neutralisation in vitro par le sulfate de protamine se produit pour le thrombocide dans les mêmes conditions et les mêmes proportions que pour l'héparine, la dose neutralisante étant légèrement supérieure à la dose de thrombocide ou d'héparine (rapport de 1,3 environ). Ces données ressortent de la comparaison de deux courbes de neutralisation de thrombocide (50 et 100 γ) et d'une courbe de neutralisation d'héparine (50 γ) par des doses croissantes de sulfate de protamine.

Nous n'avons pas noté in vitro d'effet sur la rétraction du caillot ni sur la fibrinolyse.

Effet anticoagulant in vivo

Nous avons injecté, par voie intraveineuse, à 4 séries différentes de 10 sujets normaux, des doses progressives de thrombocide de 50 à 300 mg et noté d'heure en heure les effets sur les temps de coagulation et sur les temps de thrombine. Comparativement, nous avons dressé chez une autre série de 10 sujets normaux la courbe de réponse du temps de coagulation et du temps de thrombine à 100 mg d'héparine. Les valeurs moyennes obtenues nous ont permis de tracer une série de courbes.

Les courbes des temps de coagulation après injection de doses croissantes de thrombocide nous montrent que l'effet anticoagulant in vivo est proportionnel à la dose de thrombocide, autant par sa durée que par son amplitude.

Il en est de même des temps de thrombine: les courbes confirment la proportionnalité de l'amplitude et de la durée de l'effet anticoagulant à la dose de thrombocide.

Si l'on compare l'effet anticoagulant, in vivo, du thrombocide et de l'héparine, sur le temps de coagulation et sur le temps de thrombine, on peut constater qu'à dose égale (100 mg de thrombocide comparés à 100 mg d'héparine), le thrombocide est beaucoup moins actif que l'héparine allongement beaucoup moins important du temps de coagulation, durée

Nous n'avons pas trouvé, après injection, de modification de la rétraction du caillot ni de la fibrinolyse

Premiers essais thérapeutiques

pulmonaires survenues soit dans les suites opératoires (6 cas), soit dans les suites d'un traumatisme (1 cas), soit dans les suites d'un accouchement (1 cas), soit au cours d'affections

Nous n'avons observé aucun signe d'intolérance. Une hémorragie bénigne et non durable (épis

nos malades normalement hépariné.

Les

dose à

l'hépar

l'héparine devrait être son moindre prix de revient.

Résumé. Le thrombocide possède in vitro un pouvoir anticoagulant analogue à celui de l'héparine, mais il est moins puissant: pour le même effet anticoagulant il faut avec le thrombocide des doses 6–7 fois plus élevées qu'avec l'héparine. Comme l'héparine le thrombocide peut être neutralisé in vivo par la protamine.

Le thrombocide a un effet anticoagulant in vivo dont l'amplitude et la durée augmentent en proportion de la dose injectée. Mais à dose égale, l'effet du thrombocide est beaucoup moins marqué que celui de l'héparine, tant par sa durée que par son amplitude.

Une expérience limitée à 20 cas nous permet de penser que le thrombocide est doué d'efficacité dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses, surtout en milieu opératoire, à condition d'être utilisé à des doses *quotidiennes 3 ou 4 fois plus fortes que les* doses quotidiennes d'héparine.

Summary. Thrombocid in vitro has the same anticoagulant effect as heparin but is less powerful: for an equal anticoagulant effect, sixfold or sevenfold doses are required. As heparin, *thrombocid can be neutralized by protamin.*

Thrombocid is also anticoagulant in vivo, but for the same dose, it is less effective that heparin.

Our clinical experience, limited to 20 cases, allow us to say that thrombocid seems to succeed in prevention and cure of veinous thrombosis, specially in postoperative cases But *compared to heparin, clinical useful doses of thrombocid are threefold or fourfold* every day.

Zusammenfassung. Thrombocid in vitro besitzt eine gerinnungshemmende Wirkung gleich der des Heparins, aber es ist weniger stark Um die gleiche gerinnungshemmende Wirkung zu erzielen wie bei Anwendung des Heparin, muß die Dosierung von Thrombocid 6–7mal hoher sein. Wie Heparin, so kann auch Thrombocid in vivo durch Protamin neutralisiert werden.

Das Thrombocid hat eine gerinnungshemmende Wirkung in vivo, die in ihrer Stärke und in ihrer Dauer im Verhältnis zur injizierten Dosis zunimmt Aber bei gleich großer Dosis ist

nach operativen Eingriffen, unter der Bedingung, daß die täglichen Gaben 3–4mal stärker sind als die taglichen Gaben von Heparin

Zum Problem der Bewertungsmethoden und der Dosierung von Heparinoiden

R. Marx

I. medizinische Universitätsklinik, Munchen (Deutschland) – Direktor: Prof. K. Bingold

Nachdem etwa gleichzeitig mit der Entdeckung eines in Säugerorganen naturlich vorkommenden, linksdrehenden, galaktosaminhaltigen β-Heparin durch *Marbet* und *Winterstein* (1), die Autoren *Pantlischenko, Schmid* u. Mitarb (2) sowie *Meyer* u. Mitarb. (3) zu therapieinteressanten, aminozuckerhaltigen Heparinoiden gekommen waren und sich nichtaminozuckerhaltige Heparinoide wie Thrombocid (4) und in bisher noch geringerem Um-

fange Dextransulfat (5) in die
Bewertung und Dosierung von . ebt sich die Frage nach der
tia und Antithrombotica , zunächst als Anticoagulan-

Es erscheint zunächst einfach, die Heparinoide mit brauchbarer therapeutischer Wirkungsbreite nach den Vorschriften eingeführter Pharmakopöen wie α-Heparin auszuwerten. (Wir benutzen ad usum laboratorii für die aminozuckerhaltigen, strukturmäßig heparinähnlichen Heparinoide den Ausdruck «Heparinkörper» zur Unterscheidung von den nicht-aminozuckerhaltigen Heparinoiden.)

Entsprechend der früher vorherrschenden Auffassung, daß es möglich sei, die gesamte Gerinnungsvalenz des Blutes an der Gerinnungszeit des Nativblutes in vitro allein zu erfassen, haben verschiedene Autoren natives Tierblut als Heparintestsystem herangezogen, so z. B. *Howell* (6) Carotisblut von Katzen, *Jorpes* u. Mitarb. (7) Nativblut von Schlachtrindern usw. Andere Autoren haben die Gerinnungszeit rekalzifizierten Schafcitratplasmas (8), die Thrombokinasetitration von heparinisiertem Hühnernativplasma (9) oder die Thrombingerinnungszeit von Rinderoxalatplasma (10) und andere isolierte Einzelteste zur Beurteilung der *Anticoagulanswirksamkeit* von Heparinen oder Heparinoiden vorgeschlagen (11). Bei unseren vergleichenden Untersuchungen an Heparinoiden im engeren und weiteren Sinne als Antikoagulantien haben wir nun in Erweiterung früherer Befunde von *Astrup* und *Galsman* (12) gefunden, daß je nach den angewendeten Testverfahren, nach der verglichenen Konzentration des Anticoagulans und der verwendeten Blutart recht erhebliche Differenzen in der Bewertung der Anticoagulanseigenschaften eines Heparinoids bzw. eines «Heparinkörpers» auftreten können.

So fanden wir die Heparinoide Dextransulfat und Th

... wirksam wie Liquemin. Im Thrombinzeittest hatten Dextransulfat und Thrombocid je nach der verglichenen Konzentration (und dem verwendeten Einzelplasma) zwischen 15 und 50% der Wirksamkeit von Handelsheparinen, im Prothrombinzeittest zwischen 25 und 50% und in den Rekalzifizierungszeittesten wiederum je nach verglichener Konzentration zwischen 15 und 50%. Dagegen wies das untersuchte aminozuckerhaltige Heparinoid in den letzterwähnten Testen rund

rinen des Handels, je nachdem ob als Testsystem Rind gegenüber den
pl tplasma oder Humancitrat-
be das untersuchte Heparinoid
ker wirksam als

le zu therapeu-
daß

logisch fast gleich wirksame Substanzen in vivo nochmals erhebliche Differenzen nach Intensität und Dauer der Wirkung aufweisen können.

Zur Bewertung von Heparinoiden als *Antithrombotica* scheint mir aber auch die rein gerinnungsphysiologische Auswertung nicht genügend. Da die Stärke der Thrombocytenadhäsivität an blutfremden Oberflächen für die therapeutische Erzielung einer Thrombo-

stase bzw. zur Thromboseprophylaxe nicht weniger wichtig erscheint als die Blutgerinnungsvalenz, entwickelte ich zusammen mit *Derlath* ein Verfahren, um die Thrombocytenadhäsivität gerinnungsunabhängig unter streng genormten Bedingungen, besonders bei strikt innegehaltener Korpertemperatur, zu bestimmen; zeigte sich doch die Thrombocytenklebrigkeit im Citratblut temperaturabhängig und in kaltem Blute wesentlich geringer als bei Korpertemperatur (13).

Die Bestimmung der relativen Thrombocytenklebrigkeit an Glas erwies sich in ganz frischem Citratblut am besten durchführbar.

Alle untersuchten Heparine und Heparinoide setzten nun die Zahl der am Glas klebenden Thrombocyten, die bei gesunden Normalmenschen in unserem Test etwa 35–45% betrug, herab.

Interessanterweise wirkten nun die bisher untersuchten Heparinoide nicht wesentlich *schwächer klebrigkeitsvermindernd* auf Menschenthrombocyten als die gepruften Handelsheparine.

Die Thrombinfibrinolyse (15, 16) im System Thrombin/Fibrinogen zeigte sich in unseren Versuchen eindeutig durch Heparinoide aktivierbar. Wurden die Heparinoide nach erfolgter Gerinnung d[illegible] Lysiszeit des Fibrins d[illegible]

Wenn die [illegible] keineswegs auf die I[illegible] chen sie doch fur die prinzipielle Moglichkeit einer Fibrinolysebeeinflussung durch Heparinoide.

Die guten therapeutischen Ergebnisse, welche wir und eine Reihe anderer Autoren nicht nur mit den α-Heparinen, sondern auch mit Heparinoiden, besonders mit Thrombocid, in den letzten Jahren hatten, mochte ich nach meinen experimentellen Erfahrungen zu einem guten Teil auch auf die Beeinflussung der Thrombocyteneigenschaften, besonders die Adhäsionsminderung der Thrombocyten an fremden, dem gesunden Gefaßendothel unähnlichen Oberflächen zuruckfuhren.

[illegible]

richtig erscheinen konnte, oft ein guter antithrombotischer Effekt erzielt werden konnte. Wir selbst haben z B nicht mehr als 600–1000 mg Thrombocid pro die zur Thromboemboliетherapie angewendet, *Ricketts* u. Mitarb (17) haben mit 1100–1600 mg Dextransulfat pro die gute therapeutische Anfangserfolge erzielt.

Meiner Erfahrung nach kommt man in der Mehrzahl der Thromboemboliefalle zurecht, wenn man das Heparinoid Thrombocid, moglicherweise auch Dextransulfat, etwa 2½mal so hoch dosiert wie durchschnittlich die α-Heparine, wobei die der hoheren Dosierung entsprechend starkere Beeinflussung der Thrombocytenadhäsivität die schwächere Anticoagulansaktivitat der nicht-aminozuckerhaltigen Heparinoide zu kompensieren vermag.

Eine ausreichende perorale und rectale Wirkung der Heparinoide als Antikoagulantien und Antithrombotica konnte ich nicht beobachten Auch halte ich eine Therapie mit [illegible]

werden mußten.

1. *Marbet, R*, und *Winterstein, A.* Helv chim. Acta 34, 2311 (1951). – 2. *Pantlitschenko, M., Schmid, J., Seelich, E.,* und *Kaiser, E* Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem. 289, 44 (1951). – 3. *Meyer, K. H*, *Piroué, R. P.,* und *Odier, M. E.* Helv. chim. Acta 35, 574 (1952). – 4. *Marx, R* Regensburg.

J. E. ... T., und Astrup, ...
12. A... (1952). – 11. Jorpe...
Unvei ... Publications, 1946
... J. Path. Bact. 52, 255 (1941). – 13. Marx, R., und Derlath, ...
Science 112, 2897 (1950). – 16. Eichenberger, E., Kickhofen, B., Schmidhauser-Kopp, M., und Schö...
holzer, G. Schweiz. med. Wschr. 84, 65 (1954). – 17. Ricketts, C. R., Walton, K. W., van Leuven, B. D...
Birbeck, A., Brown, A., Kennedy, A. C., und Burt, C. C.: Lancet 1953/II, 1004. – 18. Keller, R. Pra...
1953, Nr. 1/2, 12. – 19. Sonnet, J., und Heremans: Brux.-méd. 34, 223 (1954).

mi ... Begriffes «Hepar...

... Therapeuticum muß außer der Sofort- ... samt Nebenwirkungen auch die Wirkung auf die Thrombocyteneigenschaften (Klebrigkeit, Agglutinationsbereitschaft) besonders geprüft werden, ferner sollte künftig die Wirkung jeder Einzelsubstanz auf das Fibroblastenwachstum, das Lipoidspektrum und das fibrinolytische Fermentsystem in der Bewertung mitberücksichtigt werden.

Résumé. ...
héparinoïde ...
... me et de

Summary. After discussion of the term "heparinoid", the question by what methods to estimate a heparinoid comparatively is examined. For the estimation as an anticoagulant it seems most favourable at present to test its influence on the coagulation time of native venous human blood and the thrombin and prothrombin times of human blood, whereas the application of one method only and the estimation ... some pharmacopœias for the ...

... ecessary to test the in-
... articulary its effect on
... ct of each in-
... pectrum, and

Über die Wirkung von Heparin und Thrombocid auf die Gefäße

H. Friedrich

Chirurgische Universitätsklinik Würzburg (Deutschland) – Direktor: Prof. W. Wachsmuth

Die oft auffallend rasche klinische Besserung bei der Behandlung frischer Thrombosen mit Antikoagulantien gab zu der Vermutung Anlaß, daß dem Heparin wie dem Thrombocid außer der gerinnungshemmenden und fibrinolytischen Wirkung noch ein gefäßerweiternder oder spasmolytischer Effekt zukomme. Durch neuere Erkenntnisse, daß Heparin wie Thrombocid auf Arteriosklerose und Hypertonie einen günstigen Einfluß ausüben, wird die Frage der Vasoaktivität erneut zur Diskussion gestellt.

In einigen Arbeiten der letzten Jahre wurde versucht, diesen Gefäßeffekt näher zu definieren. *Gilbert* und *Nalefsky* konnten nach Injektion von Dicumarol eine bessere Durchblutung der Herzkranzgefäße feststellen. Dieser Effekt trat aber bei Heparin nicht oder nur in geringerem Ausmaße ein. *Ahlquist* fand, daß die Durchströmung der A. uterina bei intraarterieller Heparinanwendung gesteigert wurde, er sah dagegen keinen Einfluß bei intravenöser Injektion. *Koncz* und *Bucherl* untersuchten die periphere Durchblutung mit der Reinschen Thermostromuhr. Der Durchfluß der V. femoralis wurde weder nach intravenöser noch intraarterieller Thrombocidgabe gesteigert, sie sahen jedoch bei Gefäßspasmen, die sie durch Entblutung und dadurch bedingte Zentralisation des Kreislaufs erzeugten, einen deutlichen Effekt. Während sich die oben angeführten Untersuchungen nur auf eine Sofortwirkung, d. h. auf einen Zeitraum von etwa einer Stunde erstreckten, schloß *Matis* aus einer Herabsetzung des Erythemschwellenwertes nach Ultraviolettbestrahlung, die er in gleicher Weise bei Heparin und Thrombocid beobachtete, auf eine gefäßdilatierende Wirkung dieser Substanzen. Der Effekt begann etwa eine Stunde nach der Injektion und erreichte seinen Gipfel nach etwa 10–12 Stunden.

Zur Klärung dieser unterschiedlichen Befunde wurde zusammen mit *Hockerts* in Tierversuchen die Durchblutung der Vv. femoralis und renalis, später auch der A. coronaria dextra mittels der Reinschen Thermostromuhr gemessen. Zunächst wurde eine arterielle Thrombose im Ausbreitungsgebiet der A. femoralis durch Einspritzen von Thrombin gesetzt. Die Durchblutung fiel nur in einem Teil der Fälle ab, was möglicherweise auf einer

konnte.

Um diesen Effekt näher zu differenzieren, wurden intravenöse wie intraarterielle Injektionen von Thrombovetren und Thrombocid vorgenommen. Nach intravenöser Injektion wurde niemals ein Effekt gesehen. Nach intraarterieller Injektion kam es in 33% der Versuche zu einem Ansteigen der Grunddurchblutung um 10 bis höchstens 30%.

Weiter wurde geprüft, ob ein experimenteller Spasmus ähnlich wie mit Eupaverin zu beeinflussen war. Der arterielle Spasmus wurde durch direkte Injektion von 0,2 cm³ Suprareninlösung hervorgerufen. Dabei zeigte sich, daß weder der Suprarenineffekt durch Vorspritzen von Thrombovetren und Thrombocid gedämpft, noch die durch Suprarenin abgedrosselte Durchblutung wesentlich gebessert werden konnte, während Eupaverin immer eine sofortige Spasmolyse bewirkte.

Schließlich entbluteten wir die Hunde nach dem Vorschlag von *Koncz* und *Bucherl* zu etwa 25% der nach dem Körpergewicht errechneten Gesamtblutmenge und erreichten so eine Zentralisation mit Drosselung der peripheren Durchblutung. Injizierten wir danach

Thrombovetren und Thrombocid, so konnten wir nur in 29% eine Durchblutungsbesserung beobachten, die im Höchstfalle 15% betrug.

Auf Grund dieser Untersuchungen konnte eine allgemein gefäßerweiternde und spasmolytische Wirkung von Thrombovetren und Thrombocid nicht verifiziert werden.

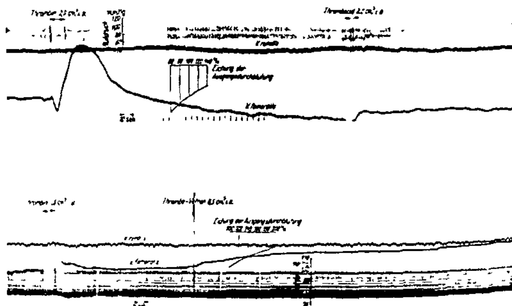


Abb. .
ralıs,
(Hun
(Erofl

(Hund, 14 kg).

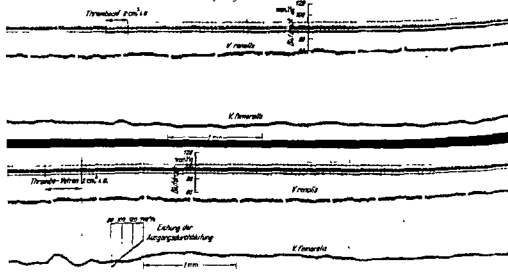


Abb. 2. Auf intraarterielle Thrombocidinjektion (oben) und Thrombovetreninjektion (unten) bei normal tonisiertem Gefäß keine Durchblutungsänderung.

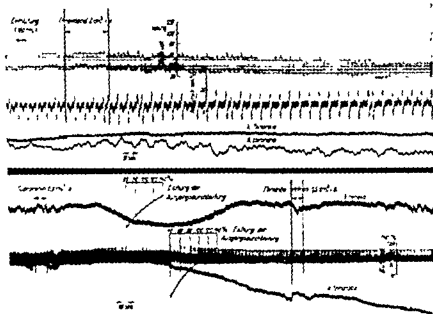


Abb. 3. – Oben. Hund 9 kg Zustand nach Entblutung (180 cm³) mit erheblichem Absinken von Blut- und Venendruck, Durchblutung der A. coronaria und V. femoralis Daraufhin intraarteriell injiziertes Thrombocid beeinflußt weder die Durchblutung der V. femoralis noch der A coronaria Die Entblutung fand vor Beginn der Schreibung statt. – Unten. Hund, 13 kg Nach intraarterieller Injektion von Suprarenin Abfall der peripheren Durchblutung Durch Thrombovetren kann weiteres Absinken nicht aufgehalten werden.

Hautgefäßgebiet zu erfassen, wurden bei 30 nicht ausgewählten Patienten etwa eine Stunde lang nach intravenöser Thrombocidinjektion Temperaturkurven geschrieben. Nach intravenöser Injektion von 2 cm³ Thrombocid lassen sich damit in etwa 20% der Fälle mäßige Temperatursteigerungen nachweisen Meist handelt es sich dabei um Kurzeffekte, nur in 2 Fällen konnten wir eine länger dauernde Wirkung über eine Stunde beobachten Andererseits läßt sich aber nach Injektion von 2 cm³ physiologischer Kochsalzlösung in 30% der Fälle ebenfalls eine vorübergehende Temperaturerhöhung feststellen, die in ihrer Höhe durchaus den meisten der positiven Thrombocidkurven entspricht. Es kann also auch ein Einfluß des Thrombocids auf das Hautgefäßgebiet nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß nach den bisher vorliegenden Literaturergebnissen ein Einfluß von Heparin und Thrombocid auf die Gefäßwand als wahrscheinlich angesehen werden muß. An Hand unserer Untersuchungen läßt sich dagegen ein direkt gefäßerweiternder Effekt für Thrombocid und Thrombovetren nicht nachweisen Immerhin ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß unter bestimmten Voraussetzungen z. B bei Spasmen eine Gefäßerweiterung stattfinden kann Sollte eine Spasmolyse feststellbar sein, so wäre zu klären, ob es sich dabei nicht um eine indirekte Wirkung handelt. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung erscheinen notwendig. Bei unserer Versuchsanordnung wurden außerdem nur Sofortwirkungen erfaßt Ein Späteffekt, wie er von *Matis* angegeben wird, kann damit nicht diskutiert werden

E F 41 Jahre Hirntumor
0 7 cm³/sec 28°C / 33,3°C

2 cm³ Thrombocid I v



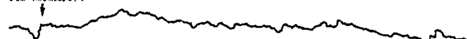
2 cm³ Thrombocid I v

M Sch 70 Jahre Melanosarkom
8 cm³/sec 31°C / 34°C

Wärmestrom = 0,0072 cal
Wärmedurchgangszahl = 0,0024

Abb. 4. – Oben· E. F , 41jährig. Hirntumor Nach 2 cm³ Thrombocid i.v. ist außer einem geringen u spezifischen Injektionseffekt keine Temperatursteigerung zu erkennen. – Unten: M. Sch , 70jähr Melanosarkom Nach 2 cm³ Thrombocid i v. uber eine Stunde anhaltendende Temperatursteigerun

2 cm³ Thrombocid I v



K H 58 Jahre Endangiitis
0 8 cm³/sec 32°C / 35°C

Wärmestrom = 0,0024 cal
Wärmedurchgangszahl = 0,0008

2 cm³ phys Kochsalzlösung



J R 16 Jahre Lungentuberkulose
1 cm³/sec 29°C / 35°C

Wärmestrom = 0,0045 cal
Wärmedurchgangszahl = 0,00075

Abb 5.
anstieg.
salzlosu
entspricht.

Abrahams und *Howarth* Brit Heart J. 1950. – *Ahlquist* J. Amer. pharm Ass. 39, 370 (1950) – *Bucherl* und *Koncz*· Langenbecks Arch. 271, 36 (1952). – *Friedrich* und *Hockerts* Arztl. Wschr. 1952, 814 – *Gilbert* und *Nalefski*· J. Lab clin. Med. 34, 797 (1945). – *Koncz* Bruns' Beitr 185, 349 (1952). – *Koncz* und *Bucherl* Langenbecks Arch. 271, 27 (1952). – *Matis* J. int. Chir. 12, 281 (1952). – *Naegeli* und *Matis*. Ergebn. Chir. Orthop. 1953, 38

Zusammenfassung. In den letzten Jahren wurde mehrfach die Frage diskutiert, ob dem Heparin wie dem Thrombocid außer einer antikoagulierenden und fibrinolytischen Eigen-

tem Gesamtdurchfluß dem Nachweis mit der Stromuhr entgehen wurde, ließ sich mit Hauttemperaturmessungen ebenfalls nicht nachweisen. Die Untersuchungen erstreckten sich uber einen Zeitraum von einer Stunde nach der Injektion und geben uber eine eventuelle Spatwirkung keinen Aufschluß.

Résumé. La question de savoir si l'héparine ainsi que le thrombocide ont aussi, à part leur action anticoagulante et fibrinolytique, un effet vasodilatateur a été discutée à plusieurs occasions au cours de ces dernières années.

Les recherches expérimentales faites sur des animaux à l'aide de la «Thermostromuhr» selon Rein n'ont pas été aptes à démontrer un effet vasodilatateur, même sur des vaisseaux ayant subi des modifications spastiques. L'existence d'une dilatation éventuelle dans la

région des vaisseaux cutanés, qu'il ne serait pas possible de déterminer avec la «Stromuhr» en cas de préstase coexistente avec un passage total inchangé, ne put pas être déterminée non plus par des mesurations de la température cutanée. Les examens s'étendirent sur un laps de temps d'une heure après l'injection et ne donnent aucun renseignement sur d'éventuels effets différés.

Summary. In the last few years, the question has been discussed several times, whether heparin and thrombocid have—in addition to their anticoagulant and fibrinolytic action—also a vasodilatory effect.

In the course of experiments upon animals by aid of the "Thermostromuhr" of Rein it was not possible even on spastic vessels to find a dilatory action. A dilatation in the region of the cutaneous vessels which would—at a simultaneous prestase with unchanged total fluxion—not be determinable by the "Thermostromuhr", was traceable neither by measurements of the cutaneous temperature The investigations were effected during a period of one hour after the injection and do not give any information on eventual delayed effects.

Diskussion

F. Schedel (Deutschland): Möglicherweise beruhen die temperaturerhöhenden Effekte nach Verabreichung von Heparin und anderen Antikoagulantien auf der Beeinflussung von arteriovenösen Anastomosen, die bei der Thrombose eine gewisse Rolle zu spielen scheinen. Natürlich ist dabei die sympathische Ausgangsreaktionslage der Gefäße von wesentlicher Bedeutung, wodurch die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse hinsichtlich der Temperaturreaktion vielleicht erklärt werden können.

3. ANDERE ANTIKOAGULANTIEN
AUTRES ANTICOAGULANTS – OTHER ANTICOAGULANTS

Die seltenen Erden als Antithrombotica

E. Vincke

Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg (Deutschland)

Als seltene Erdmetalle bezeichnet man 17 Elemente der dritten Gruppe des periodischen Systems, die in Tab. 1 zusammengestellt sind. Es sind dies die Elemente Scandium, Yttrium, Lanthan und die sogenannten *Lanthaniden*, eine Gruppe von Elementen mit den Ordnungszahlen 58–71 Diese Lanthaniden schließen sich in ihrem chemischen Verhalten eng an das ihnen unmittelbar vorausgehende Lanthan an.

Die Oxyde der seltenen Erdmetalle, die «*seltenen Erden*», haben ausgesprochen basische Eigenschaften und sind in Wasser ebenso unlöslich wie die Carbonate, Phosphate und Fluoride. Für Nachweis und Darstellung ist wichtig, daß die seltenen Erdmetalle aus deutlich saurer Lösung durch Oxalsäure als sehr schwer lösliche Oxalate fällbar sind. Die Chloride, Sulfate und Nitrate sind leicht wasserlöslich.

Unter den *biologischen Wirkungen der Salze seltener Erden muß zuerst ihre eiweißfällende Wirkung* erwähnt werden (17). Dabei ist bemerkenswert, daß eine Fällung nur dann eintritt, wenn die Salz- und Eiweißkonzentrationen bestimmte Schwellenwerte nicht unterschreiten. Die Flockung ist reversibel: Die Niederschläge werden sowohl durch einen Überschuß von Salz wie von Eiweiß wieder aufgelöst.

Tabelle 1
Seltene Erdmetalle

Nr.	Name	Symbol	Ordnungs-zahl	Atom-gewicht
1	Scandium	Sc	21	45,10
2	Yttrium	Y	39	88,92
3	Lanthan	La	57	138,92
4	Cer	Ce	58	140,13
5	Prasecodym	Pr	59	140,92
6	Neodym	Nd	60	144,27
7	Prómethium	Pm	61	147
8	Samarium	Sm	62	150,43
9	Europium	Eu	63	152,0
10	Gadolinium	Gd	64	156,9
11	Terbium	Tb	65	159,2
12	Dysprosium	Dy	66	162,46
13	Holmium	Ho	67	164,94
14	Erbium	Er	68	167,2
15	Thulium	Tm	69	169,4
16	Ytterbium	Yb	70	173,04
17	Cassiopeium	Cp	71	174,99

Auf dieser eiweißfallenden Wirkung beruhen die antiseptische Wirkung wie auch die Eigenschaft der seltenen Erden, die Blutgerinnung zu hemmen Diese Wirkung ist bereits seit langem – in ausgedehntem Maße zuerst durch Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der

Bis 1936

sucht. Eine

kungsmechanismus von anorganischen und organischen Salzen des Lanthans, Cers, Praseodyms, Neodyms und Samariums wurde seither von *Vincke* u Mitarb im pharmakologischen

nicht vorhandenen Resorption bei diesen Applikationsarten her (vgl hierzu auch 13) Bei der Prufung der Wirkung der Chloride des Lanthans, Cers, Praseodyms und Neodyms an Kaninchen bei intravenoser Injektion wurde gefunden, daß wirksame Dosen die Blutgerinnungszeit bereits 1–5 Minuten nach der Injektion, also offenbar nach Mischung mit dem Blut, um ein Vielfaches der Norm erhohen (Tab 2) Das Maximum der Wirkung war ½–2 Stunden nach der Injektion erreicht. 50 mg Salz/kg Korpergewicht machten das Blut der Tiere fur viele Stunden ungerinnbar Nach 24 Stunden war die Blutgerinnungszeit – unabhangig von der Dosis – stets wieder vollig normal

Da die seltenen Erden eiweißfallend wirken, lag der Gedanke nahe, ihre Anticoagulanseigenschaft durch die Annahme zu erklaren, daß sie das Protein Thrombin bzw. seine Vorstufe Prothrombin oder auch das Fibrinogen im zirkulierenden Blut ausfallen bzw. durch Bildung von Komplexen inaktivieren.

In der Tat ergaben Versuche an Kaninchen (23), daß intravenos appliziertes Neodym- oder Praseodymchlorid nicht nur die Gerinnungszeit des Gesamtblutes, sondern auch die

[1] Eine Gerinnungshemmung in vitro an Hunde- und Kaninchenblut durch die Sulfate des Cers, Lanthans, Neodyms, Praseodyms und Samariums sowie durch Yttriumchlorid wurde bereits durch *Frouin* und *Mercier* (C. R. Soc. Biol. [Paris] 74, 317 [1913]) beobachtet.

Tabelle 2

Verbindung	mg Salz pro kg Korpergewicht i.v.	Gerinnungszeit bei 25° C in Minuten nach								
		0 Min.	1 Min.	5 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	4 Std.	7 Std.	24 Std.
Lanthanchlorid $LaCl_3 \cdot 6\,H_2O$	10	3	4	9	11	13	9	8	5	7
	30	3	12	14	18	12	11	6	6	4
	50	4	18	35	150	>420	42	22	9	3
Cerochlorid $CeCl_3 \cdot 6\,H_2O$	10	6	7	7	11	17	20	13	8	4
	30	4	10	10	19	11	10	9	7	5
	50	5	19	27	>120	>420	> 30	14	9	5
Praseodymchlorid $PrCl_3 \cdot 7\,H_2O$	10	5	6	—	11	19	11	9	9	4
	30	4	18	28	45	19	10	10	7	2
	50	5	–	17	60	>420	170	36	12	5
Lanthandidymchlorid $(La,Di)Cl_3 \cdot 6\,H_2O$	10	4	3	4	5	11	8	8	8	3
	30	3	–	–	17	30	35	37	14	4
	50	4	10	13	50	>420	72	23	18	6
Neodymchlorid $NdCl_3 \cdot 6\,H_2O$	10	5	5	11	19	10	12	11	–	4
	30	4	–	27	–	54	24	9	8	4
	50	4	–	32	120	>420	>200	60	30	6
Neodymsulfat $Nd_2(SO_4)_3 \cdot 8\,H_2O$	10	4	3	3	14	7	5	5	4	3
	30	4	4	7	12	19	18	3	4	3
	50	3	13	25	>420	>420	>200	12	9	3

des Oxalatplasmas nach Quick – mit der Einstufenmethode bestimmt – außerordentlich stark erhöhen (Tab. 3). Danach hatte es also den Anschein, als ob der Prothrombingehalt des Blutes dieser Tiere durch intravenös applizierte *Lösungen von Chloriden seltener Erden* stark vermindert wird bzw. im Maximum der Wirkung auf Null absinkt.

Nun wurde früher gelegentlich, allerdings ohne experimentelle Beweise, die Vermutung geäußert, daß die Gerinnungshemmung durch seltene Erden auf eine Verringerung des Fibrinogengehaltes des Blutes zurückzuführen sei (9). In der Tat zeigen ja die Versuche in Tab. 3 parallel zur Verlängerung der Gerinnungszeit des Oxalatplasmas eine Verminderung des Fibrinogengehaltes, die sogar zum Teil so stark war, daß mit der üblichen Methode (Ausfällung mit Calciumchlorid nach *Cullen* und *van Slyke*) überhaupt kein Fibrinogen mehr gefällt wurde. Es zeigte sich jedoch, daß der beobachtete Fibrinogenmangel nur scheinbar und in Wirklichkeit nicht vorhanden war. Fällte man nämlich im Oxalatplasma das Fibrinogen mit Thrombin aus, so erhielt man nach der Applikation der seltenen Erden prak-

hohe Dosen

erringerung

Durch diese Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die seltenen Erden Neodym, Praseodym (23), Lanthan, Cer und Samarium (24) als Antiprothrombine wirken, ein Befund,

sondern diejenigen am sogenannten Prothrombinkomplex (neben Prothrombin vor allem Faktor V und Faktor VII) gemessen wurden (vgl. *Marbet* und *Winterstein* Helv. physiol. pharmacol. Acta 11, 81 [1953]).

Tabelle 3

Versuch Nr.	Gewicht des Kaninchens in kg	mg injiziertes Salz/kg Korpergewicht i.v.	Blutentnahme nach	Blutgerinnungszeit in Min. bei 25° C	Gerinnungszeit des Oxalatplasmas bei 40° C	mg% Fibrin
1	3,20	50 mg Neodymchlorid	0	4	9 Sek.	329
			2 Std.	>90	>180 Min.	45
			4 Std.	35	60 Min.	78
			24 Std	4	8 Sek.	371
2	2,65	50 mg Neodymchlorid	0	4	7 Sek.	299
			2 Std.	30	>240 Min.	39
			4 Std	37	>120 Min.	97
			24 Std.	5	7 Sek.	453
3	2,48	50 mg Neodymchlorid	0	4	7 Sek.	146
			1 Std.	–	6 Min.	20
			2 Std.	–	7 Min.	97
			4 Std.	41	60 Sek.	68
			24 Std.	5	8 Sek.	254
4	3,00	50 mg Neodymchlorid	0	7	7 Sek.	259
			30 Min	>180	>180 Min	37
			1 Std	>180	>90 Min	0
			2 Std.	>180	>90 Min.	0
			4 Std.	>90	>90 Min.	28
			24 Std.	4	8 Sek.	289
5	2,75	–	0	3	8 Sek.	289
			30 Min.	6	9 Sek	312
			1 Std.	5	8 Sek.	296
			2 Std.	6	8 Sek.	302
			4 Std.	6	8 Sek	289
			6 Std.	6	8 Sek	296
			24 Std	6	8 Sek.	296
6	2,72	–	0	7	7 Sek.	196
			30 Min	7	8 Sek	196
			1 Std	6	7 Sek.	196
			2 Std	4	8 Sek.	213
			4 Std.	6	7 Sek	202
			6 Std	6	7 Sek	202
			24 Std	7	7 Sek	196

auch aus einem Vergleich ...

Da die seltenen Erden teilweise in der Leber vorubergehend gespeichert werden, wäre vielleicht bei sehr hohen Dosen auch eine etwaige Beeinflussung der Prot... mbinsynthese in diesem Organ nicht auszuschließen. ... durfte diese ... ten ... Eine Speicherung in der Leber und in der Milzpulpa wurde histologisch

Tabelle 4

Versuch Nr.	Gewicht des Kaninchens in kg	mg injiziertes Salz pro kg Körpergewicht i.v.	Blutentnahme nach	Blutgerinnungszeit in Min.	Gerinnungszeit des Plasmas		mg% Fibrin nach Fällung mit	
					nach Quick	nach Thrombinzusatz	$CaCl_2$	Thrombin
1	1,75	50 mg Neodymchlorid	0	4	8 Sek.	32 Sek.	270	221
			30 Min.	62	12 Min.	45 Sek	0	202
			1 Std.	54	5 Min	40 Sek.	0	202
			2 Std.	21	150 Sek.	39 Sek.	0	165
			4 Std	21	150 Sek.	42 Sek.	0	165
			24 Std.	4	8 Sek	37 Sek.	270	309
2	2,05	50 mg Neodymchlorid	0	5	7 Sek.	36 Sek.	196	275
			30 Min	>180	200 Min.	184 Sek	0	287
			1 Std	>180	64 Min	142 Sek.	0	287
			2 Std	>180	56 Min.	91 Sek.	0	275
			4 Std.	19	7 Min.	84 Sek.	0	287
			24 Std.	4	8 Sek	45 Sek.	266	306
3	2,85	50 mg Prasecodymchlorid	0	3	7 Sek	27 Sek.	230	369
			30 Min.	>180	>180 Min.	142 Sek.	0	378
			1 Std.	>180	100 Min	91 Sek	0	312
			2 Std.	>180	92 Min.	83 Sek.	0	351
			4 Std	>120	75 Min	57 Sek.	0	378
			24 Std	6	8 Sek.	43 Sek	278	550
4	2,85	75 mg Neodymchlorid	0	4	9 Sek	61 Sek	278	288
			30 Min.	>240	106 Min	27 Min	0	213
			1 Std	>240	65 Min	6 Min	0	193
			2 Std	>180	60 Min	219 Sek.	0	241
			4 Std	>120	50 Min.	272 Sek	0	213
			24 Std	4	8 Sek	56 Sek	309	272

(25, 9, 26) wie auch mittels der Isotopentechnik (10, 4, 12) beobachtet; sie übertrifft die Ablagerung in den anderen Organen bei weitem. Die Speicherung und die nach hohen Dosen auftretenden Zellveränderungen in Leber und Milz sind aber nur vorübergehender Natur (9, 26, 12).

Wenn auch die Salze seltener Erden relativ wenig toxisch sind, so wurde doch früher bereits über eine gewisse herzschädigende und blutdrucksenkende Wirkung anorganischer Salze am Warmblüter berichtet (17). Es verbot sich deshalb verständlicherweise ihre Anwendung zur Thrombosebehandlung. Während bei den Chloriden und Sulfaten der seltenen Erden die physiologische Wirkung des Säureanions vernachlässigt werden kann, ist dies wahrscheinlich bei den Nitraten schon nicht mehr der Fall. Hierfür spricht die von *Beaser* u. Mitarb. (3) nach intravenöser Injektion von Neodymnitrat beobachtete, allmählich sich herausbildende *schlaffe Lähmung der Extremitäten beim Kaninchen*, derartige Symptome beobachtete man nämlich bereits nach Vergiftung von Tieren mit Natriumnitrat (8).

Wegen der giftigen Wirkung der anorganischen Salze seltener Erden lag der Gedanke nahe, geeignete organische Salze zu verwenden, bei denen womöglich eine schädliche Wirkung des seltenen Erdmetalls durch einen günstigen pharmakodynamischen Effekt der organischen Säure ausgeschaltet war. Es mußte natürlich hierbei beachtet werden, daß bei organischen Salzen seltener Erden die Toxizität sehr maßgeblich durch das betreffende Säureradikal beeinflußt werden kann. Infolgedessen erschien es auch wenig sinnvoll, Salze

der seltenen Erden mit Essigsäure oder Milchsäure zu verwenden, da die Giftigkeit dieser Säuren bei intravenöser Injektion als Natriumsalze bereits bekannt ist (18, 14). Dementsprechend erwiesen sich auch nach *Beaser* u. Mitarb. (3) Neodymacetat und -lactat in der Humanmedizin als Antithromboticum nicht geeignet; dasselbe gilt nach diesen Forschern auch für Lanthan- und Ceracetat.

Die pharmakologische Auswertung der von *Vincke* u. Mitarb. insgesamt dargestellten 23 wasserlöslichen Salze des Lanthans, Cers, Praseodyms, Neodyms und Samariums mit Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Chinasäure und Nikotinsäure bestätigte diese Befunde (27, 28).

Es zeigte sich bei Toxizitätsbestimmungen an Mäusen, daß die Acetate der genannten Elemente bei subcutaner Applikation wenig

und Maleinsäure dagegen sehr stark toxisch s

ergab, daß auch das Natriummaleinat um ein

dann folgten das Propionat, das Lactat und erst in relativ weitem Abstand die anderen Salze.

als fähig, in geeigneten Dosen die Bildung von nach zwei verschiedenen Methoden experimentell erzeugten T

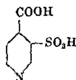
stets auftraten (26)

Verwendung in der

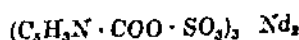
schwer löslich ist, konnte es klinisch nicht angewendet werden.

Es ergab sich also die Aufgabe, eine ähnlich zusammengesetzte, leicht wasserlösliche Verbindung zu bereiten. Nun besteht ja ein häufig angewandtes Verfahren, organische Verbindungen leichter wasserlöslich zu machen, darin, in sie Sulfogruppen einzuführen. Infolgedessen versuchte man, eine Sulfonikotinsäure darzustellen. Es stellte sich hierbei heraus, daß das Neodymsalz der 2-Sulfonikotinsäure in der Tat in Wasser leicht löslich ist. Andererseits ist die Synthese der genannten Säure schwierig und langwierig, so daß im weiteren Verlauf die leichter zugängliche 3-Sulfo-isonikotinsäure hergestellt und deren Neodymsalz bereitet wurde[3] (29, 30).

Das Neodymsalz der 3-Sulfo-isonikotinsäure ist eine gut wasserlösliche Verbindung, die sich im Tierversuch als weitgehend ungiftig erwies. An der Katze wirkte dieses Salz schwach blutdrucksteigernd und war ohne schädigende Wirkung auf den Kreislauf. Es führte an



3-Sulfo-isonikotinsäure
(Pyridin-3-sulfon-4-carbonsäure)



$(C_5H_3N \cdot COO \cdot SO_3)_3\ Nd_2$

Neodymsalz der 3-Sulfo-isonikotinsäure

[3] Handelspräparat: Thrombodym; Hersteller: Auergesellschaft, Berlin.

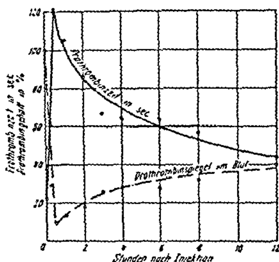


Abb. 1. Änderungen der Prothrombinzeit und des Prothrombinspiegels bei einem 41jährigen Mann nach Injektion von 500 mg Neodym-sulfo-isonikotinat.

Kaninchen eine starke Senkung des Prothrombinspiegels des Blutes kurze Zeit nach der intravenösen Injektion herbei; diese Senkung kehrte erst im Verlauf von >6 bzw. binnen 24 Stunden zur Norm zurück. Die Wirkung auf den Prothrombinspiegel beim Menschen zeigt Abb. 1 (2).

Die genannte Verbindung greift also ebenfalls in die sogenannte erste Phase der Blutgerinnung ein. Sie wurde seit dem Jahre 1950 klinisch zur Thromboseprophylaxe wie auch -therapie verwendet. Es stellte sich dabei heraus, daß sie sowohl allein (2, 19, 31) als auch kombiniert mit Dicumarinen (20, 21) verwendet werden kann.

Zum Schluß sei noch auf folgendes hingewiesen Aus zahlreichen klinischen Beobachtungen ist bekannt, daß die Nikotinsäure eine peripher gefäßerweiternde Wirkung besitzt. Als Folge hiervon werden diese Säure und Stoffe wie der entsprechende Alkohol (β-Pyridylcarbinol) oder ähnlich zusammengesetzte Verbindungen mit recht gutem Erfolg zur Behandlung von Durchblutungsstörungen der Extremitäten benutzt Eine ähnliche vasodilatatorische Wirkung wurde klinisch auch beim Neodym-sulfo-isonikotinat beobachtet (19). Dieser Eigenschaft wird besonders das auffallend rasche Schwinden der Schmerzen nach der Injektion bei therapeutisch behandelten Thrombosen zugeschrieben.

Es ist deshalb unseres Erachtens berechtigt, in dem Neodym-sulfo-isonikotinat eine Verbindung zu sehen, in der ein chemisches Element mit Anticoagulanswirkung mit einer organischen Säure gekuppelt ist, die durch ihre peripher gefäßerweiternde Wirkung diesem Anticoagulans eine therapeutisch erwünschte, schmerzlindernde und peripher durchblutungssteigernde Wirkung verleiht.

Über die klinische Anwendung der genannten Verbindung wird im einzelnen von anderer Seite berichtet werden.

1. *Azzi-Mancini, M.* Arch. Fisiol 25, 257 (1927) – 2 *Barrelling, K. H.* Ärztl. Wschr. 6, 699 (1951). – 3. *Beaser, S. B., Segel, A*, und *Vandam, L* J. clin. Invest 21, 441 (1942). – 4 *Dobson, E. L., Gofman, J. W., Jones, H B, Kelly, L. S*, und *Walker, L A* J Lab. clin. Med. 34, 305 (1949). – 5. *Dyckerhoff, H.*, und *Kurten, H. F.* Biochem. Z 284, 111 (1936) – 6. *Dyckerhoff, H*, *von Behm, W., Goossens, N*, und *Michler, H.* Biochem. Z. 288, 271 (1936) – 7. *Dyckerhoff, H.*, und *Grunewald, O.* Biochem. Z. 315, 124 (1943) – 8. *Eichholtz, O.*, in Handb. exper Pharmakologie, Erg-Werk, Bd. 10, S. 388. Verlag J. Springer, Berlin 1950. – 9. *Fischler, F*, und *Roeckl, K. W.* Arch exp. Path. Pharmak

189, 4 (1938). – 10. *Gofman, J. W.*. J. Lab. clin. Med. 34, 297 (1949). – 11. *Guidi, G.:* Arch. int. Pharmacodyn. 37, 305 (1930). – 12. *Laszlo, D., Eckstein, D. M., Lewin, R.*, und *Stern, K. G.:* J. nat. Cancer Inst. 13, 559 (1952). – 13. *Machlin, L. J., Pearson, P. B.*, und *Denton, C. A.:* Arch. industr. Hyg. 6, 441 (1952). – 14. *Natolski, R.* Acta Biol. exp. (Warszawa) 12, 126 (1938). – 15. *Niccolini, P. M.* Arch. int. Pharmacodyn. 37, 199 (1930). – 16. *Niccolini, P. M.:* Arch. int. Pharmacodyn. 40, 247 (1931) – 17. Bezüglich der Literatur vgl. *Steidle, H.*. Handb. exper. Pharmakologie, Bd. III, T. 4, S. 2169. Verlag J. Springer, Berlin 1935. – 18 *Sunzeri, G.* Boll. Soc. ital. Biol. sper. 4, 126 (1929). – 19 *Thies, H.-A.*, und *Boecker, D.* Dtsch. med Wschr. 78, 222 (1953). – 20. *Thies, H.-A.*. Bruns' Beitr. klin. Chir. 187, 191 (1953). – 21. *Thies, H.-A.* Medizinische 1953, 1434. – 22. *Vincke, E.*, und *Oellers, H. A.* Arch. exp. Path. Pharmak. 187, 594 (1937). – 23. *Vincke, E.:* Z. physiol. Chem. 272, 65 (1941). – 24. *Vincke, E.*, und *Schmidt, E.* Z. physiol. Chem. 273, 39 (1942). – 25. *Vincke, E.*, und *Oellers, H. A.:* Arch. exp. Path. Pharmak. 188, 465 (1938). – 26. *Vincke, E.*
27. *Vincke, E.:* Z. exp. Med. 113, 522 (1944). – 28.
(1944) – 29. *Vincke, E.*, und *Sucker, E.* Z. Vit.
30. *Vincke, E.*, und *Sucker, E.* Klin. Wschr. 28, 74
330 (1953).

Zusammenfassung. Als seltene Erden bezeichnet man die Elemente Scandium, Yttrium

medizin geeignetes Thromboseprophylacticum und -therapeuticum. Diese Verbindung kann allein oder in Kombination mit Dicumarinen verwendet werden

Résumé. On entend par t
autres éléments du système
trice des sels de ces éléments
depuis 1937, on a étudié syst
des sels inorganiques et organiques du lanthane, du cérium, du praséodyme, du néodyme et du samarium

Summary. By rare earths are understood the elements Scandium, Yttrium as well as the other elements with the numbers 57–71 of the periodic system. The inhibiting action of the salts of these elements on coagulation was observed already 25 years ago. Systematic studies

on these properties, the toxicity and the effect on blood circulation of organic and anorganic salts of lanthanium, cerium, praseodymium, neodymium and samarium were carried out since 1937. Administered subcutaneously, intramuscularly or perorally rare earths were ineffective. On the other hand, intravenous application inhibits the blood coagulation within a few minutes.

This inhibition, due to an antiprothrombin activity, is maintained for several hours. An immediate diminution of the prothrombin content, apparently due to inactivation of prothrombin in circulating blood is notified. From all the numerous organic salts of rare earths tested, the easily water soluble neodymium salt of the 3-sulfo-isonicotinic acid proved an effective prophylactic and therapeutic agent in human thrombosis. This compound can be used alone or in addition with dicumarin derivatives.

Diskussion

W. Hartenbach, Munchen (Deutschland): Zu den Ausfuhrungen von *Vincke* darf ich uber einige tier-

optimale therapeutische Menge pro die darstellen Von den 25 Kaninchen verloren wir 1 Tier an Blutungen, während alle ubrigen Tiere keinerlei Beeinträchtigung ihres Allgemeinbefindens zeigten. Die Sektion der getoteten Kaninchen war im makroskopischen und mikroskopischen Bild ohne krankhaften Befund. Die histologische Untersuchung der Leber, der Milz und der Nieren mit der HE- und Sudanfärbung ließ keine degenerativen Prozesse an den Kernen und am Plasma erkennen. Über die Speicherung von Neodym-sulfo-isonikotinat in den Reticulumzellen sowie Veränderungen der letzteren kann von uns noch nichts Sicheres ausgesagt werden.

R. Breda, Milan (Italie) Nous avons observé que le sulfo-isonicotinate de néodyme, dans les doses conseillées pour l'homme, apporte un obstacle à la coagulation qui, dans son ensemble, paraît faible par rapport aux autres anticoagulants d'usage courant. Pourtant il nous semble que généralement ce produit, qui est *bien toléré, soit plus indiqué comme prophylactique que comme curatif des thrombo-*embolies, à moins qu'il soit utilisé en combinaison avec d'autres anticoagulants.

N. Goossens, Munchen (Deutschland)· In den Jahren 1936–1939 wurde von *Dyckerhoff* und mir das Neodymacetat eingehend auf Toxizität, Ausscheidung usw untersucht. Hierbei fand sich auch 2 Jahre nach der letzten Injektion (von allerdings erheblichen Dosen 15–25 mg/kg/die bis zu einer Gesamtmenge von 1,5–20 g) noch Speicherung in der Leber. Diese zeigte sich histologisch in eigentumlich
ndothel
r Form

E Vincke (Schlußwort) Bei den Angaben von *Breda* wird auf die seinen Befunden entgegenstehenden Ergebnisse von *Wilbrand* und *Thies* verwiesen Zu den von *Goossens* erwähnten Befunden wird eine Tabelle von *Stern* u. Mitarb. gezeigt, aus der sich ergibt, daß Radiolanthan schon nach 6 Tagen zu einem großen Teil wieder aus der Leber verschwunden ist.

The Action of Phosphorylated Hesperidin on Blood Coagulation

R. Bourgain, C. Symons, Margaret Todd and I. S. Wright
Department of Medicine of the Cornell University Medical College
and the New York Hospital, New York (N. Y., U S A)

had a definite action by itself on the blood clotting mechanism ... found that phosphorylated hesperidin given i.v.

Fig. 1. represents a scatter ... hanism.

... 37° of oxalated plasma ... phosphorylated hesperidin to rabbit plasma This val... horizontal line represents ... injection, the ordinate, the recal...

Fig. 2 represents a scatter ... line.

... calcification times performed ... after injection

ph...
tin...

phosphorylated hesperidin was given i.v. ... The other animal survived. 200 mg/kg phosphorylated hesperidin was given i.v. to 2 other rabbits No studies could be done, as this dosage proved to be fatal within a few minutes after the injection. On autopsy massive hemorrhages were found in the chest cavity, the lungs, the heart muscle and the kidney The microscopic examinations confirmed these findings.

The action of i.v protamine on ...

... nduced by the injection of ... imals. In these experiments ... Junior spectrophotometer

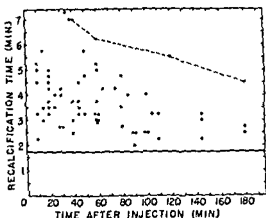


Fig. 1.

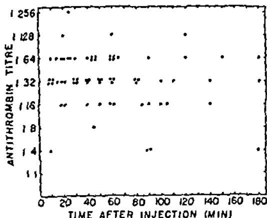


Fig. 2.

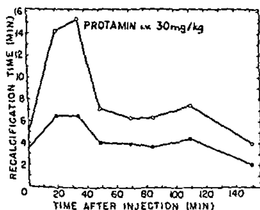


Fig. 3. Intravenous injection of phosphorylated hesperidin 100 mg/kg.

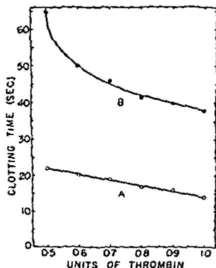


Fig. 4.

time brought down to 7 min within 10 min. (fig 3). Another animal received 15 mg/kg i.v. protamine immediately following the injection of phosphorylated hesperidin. No changes were observed in the recalcification time.

The action of thrombin on normal rabbit plasma and on plasma obtained 35 min. after injection of 100 mg/kg phosphorylated hesperidin was also studied. The thrombin time obtained by adding 1 unit thrombin to ½ ml oxalated plasma is 14 sec The thrombin time for plasma after injection is 38 sec. (fig. 4).

The study of the action of phosphorylated hesperidin on blood coagulation revealed a prolonged plasma recalcification time and an increased antithrombin activity when the drug was given i.v. Oral administration failed to affect recalcification times or the antithrombin titres. The drug is possibly hydrolyzed in the stomach, not absorbed by the gut, or inactivated by the dephosphorylation enzyme system.

From these experimental studies it has been concluded that phosphorylated hesperidin acts as an anticoagulant when administered intravenously. The hypocoagulability is not

related to a decrease in prothrombin, factor V or VII, as undiluted or diluted prothrombin times were always within normal range. The possibility of a decreased serum calcium was excluded as no significant change in calcium determinations occurred after injection of the drug. Prothrombin consumption studies were normal. The thrombin times were markedly prolonged for specimens obtained 25 min. after injection compared to the thrombin times of normal rabbit plasma.

T [illegible]

th [illegible]

int [illegible] with the activation of fibrinogen [illegible] phosphorylated hesperidin merization of activated fibrinogen molecules by thrombin or with the poly The anticoagulant properties of phosphorylated hesperidin appear to be similar to those of heparin.

Intravenous injection of protamine following intravenous administration of phosphorylated hesperidin neutralizes the anticoagulant action of the latter in the same way as protamine neutralizes heparin. The possible combination of phosphorylated hesperidin with a plasma cofactor to form an antithrombin (as in the case of heparin) is reported elsewhere.

Summary. From experimental studies it has been concluded that phosphorylated hesperidin acts as an anticoagulant when administered i.v. The study suggests that the anticoagulant property of phosphorylated hesperidin affects the last stage of the blood clotting mechanism. The action of i.v. phosphorylated hesperidin interferes either with the activation of fibrinogen molecules by thrombin or with the polymerization of activated fibrinogen molecules and perhaps both mechanism are involved. The anticoagulant properties of phosphorylated hesperidin appear to be similar to those of heparin. Intravenous injection of protamine following i.v. administration of phosphorylated hesperidin neutralizes the anticoagulant action of the latter in the same way as protamine neutralizes heparin.

Zusammenfassung. Aus experimentellen Untersuchungen wurde geschlossen, daß das phosphorylierte Hesperidin bei intravenoser Zufuhr eine antikoagulatorische Wirkung entfaltet. Die Arbeit laßt vermuten, daß diese Eigenschaft in einer Wirkung auf die letzte Phase der Blutgerinnung beruht. Entweder stort das i.v. verabreichte Hesperidinphosphat die Fibrinaktivierung durch Thrombin oder die Polymerisation des aktivierten Fibrinogens. Vielleicht sind beide Mechanismen wirksam. Die antikoagulatorischen Eigenschaften gleichen denen des Heparins. So neutralisiert i.v. verabfolgtes Protamin die antikoagulatorische Fahigkeit von Hesperidinphosphat wie beim Heparin.

Résumé. Des études expérimentales permirent de prouver l'action anticoagulante de l'hespéridine phosphorylée administrée par voie intraveineuse. Ces recherches laissent supposer que cette action se situe au niveau de la dernière phase de la coagulation sanguine. Le phosphate d'hespéridine agit soit en inhibant l'action de la thrombine sur le fibrinogène, soit en empêchant la polymérisation du fibrinogène déjà activé, ou bien en intervenant aux deux endroits à la fois. Ses propriétés anticoagulantes ressemblent à celles de l'héparine en tant qu'elles peuvent être neutralisées par le sulfate de protamine administré également par voie intraveineuse.

Action du méso-inositol sur la coagulation

G. Scevola

Istituto di Clinica chirurgica generale e Terapia dell'Università di Torino (Italia)
Direttore: Prof. A. M. Dogliotti

Nous avons spécialement étudié l'action protective du méso-inositol sur les capillaires et son activité anti-hyaluronidasique.

Dans un groupe de 36 lapins on a provoqué une phlébothrombose expérimentale selon la méthode de *Enria* et *Ferrero* (2), qui consiste à *provoquer* une lésion traumatique des vaisseaux veineux par écrasement répété avec des Péans sur une largeur d'environ 1 cm, et en plaçant deux ligatures lâches au-dessus et au-dessous de la partie *lésée*. *5, 10 et 20 jours après* l'intervention on effectue des examens phlébographiques et immédiatement après l'examen histologique.

4 animaux furent tenus sous contrôle. Sur les premiers 2 lapins l'intervention sur les veines fut pratiquée simultanément sur les 4 extrémités, tandis que sur les autres on s'était limité aux deux veines fémorales.

Les examens effectués ont montré dans ces cas une oblitération incomplète des veines le 5e jour, tandis que le 10e et le 20e jour l'oblitération était complète

Dans ces derniers radiogrammes on aperçoit une circulation collatérale *formée* par des vaisseaux sinueux à *écoulement irrégulier, tandis que* le thrombus occupe complètement la lumière du vaisseau.

Les 27 animaux qui restent furent divisés *en trois groupes*.

Dans le premier groupe de 9 lapins j'ai étudié l'action prophylactique du tromexan *qui avait donné*, chez d'autres auteurs, des résultats vraiment satisfaisants.

Le médicament était administré per os à la dose de 30 mg/kg *en commençant* 24 heures avant l'intervention et en poursuivant l'administration pendant 5 jours

Chez 3 animaux l'intervention à été effectuée sur les veines des 4 extrémités et chez les 6 autres sur les extrémités inférieures seulement.

Les résultats obtenus correspondent à ceux des autres auteurs

Les résultats obtenus avec la même technique sur 9 lapins, auxquels j'ai *administré* per os et par voie intraveineuse la méso-inositol, sont très intéressantes. Il semble que cette substance n'ait jamais été employée dans des expériences semblables.

A 3 lapins sur lesquels j'ai effectué l'intervention sur les veines des 4 extrémités, j'ai injecté de la meso-inositol par voie intraveineuse en commençant un jour avant l'intervention et ensuite pendant 5 jours à raison de 0,50 g/kg.

Aux 6 animaux restant, la méso-inositol a été administrée per os à la dose 1 g/kg un jour avant et pendant 5 jours après l'intervention

était à peine visible Parallèlement, l'examen histologique demontrait seulement de petits thrombus pariétaux correspondant au siège de la lésion veineuse

L'association inositol-tromexan a été expérimentée sur le troisieme groupe de 9 lapins suivant la même technique, en administrant les deux substances ensemble et à la dose habituelle. *Les résultats obtenus* sont significatifs, tant au point de vue phlébographique qu'au point de vue histologique, puisque on n'a jamais vu *dans toutes les phases de l'observation* ni thrombus ni interruption de la circulation.

Cette première série de recherches a démontré que la phlébothrombose expérimentale, provoquée par la méthode décrite, peut être prévenue efficacement par l'emploi du tromexan ou par la méso-inositol, et mieux encore avec l'association méso-inositol-tromexan.

Dans les essais au lit du malade, la méso-inositol associée au tromexan a prévenu non seulement les altérations de la perméabilité vasale consécutives à l'administration de cette dernière substance, mais elle a aussi augmenté son activité, puisque après l'arrêt du traitement

au tromexan, le temps de prothrombine reste bas pendant quelques jours encore, lorsqu'on emploie l'inositol à la dose de 3–4 g par jour.

Ces observations et d'autres encore nous incitent à considérer la possibilité d'une propriété anticoagulante, propre à l'inositol.

On a par conséquent expérimenté l'influence de la méso-inositol sur le temps de saignement chez le lapin, en appliquant la technique proposée par *Roslam* et *Pauwen* en 1937 (6)

Dans ce but, nous avons utilisé 20 animaux.

Les animaux de contrôle furent au nombre de 4; on a calculé le temps moyen de saignement sur chacune des deux oreilles pour en établir la moyenne qui, suivant *Roslam* et *Pauwen*, ne devrait pas présenter d'écart supérieur à ± 20 secondes.

De ces lapins 16 furent divisés en deux groupes, chacun de 8 animaux. au premier groupe, la méso-inositol fut administrée per os à la dose de 1 g/kg dans 5 cm³ de solution aqueuse. La substance fut administrée 2 fois par jour, à un intervalle de 10 heures et pendant 3 jours, tandis que le contrôle du temps de saignement fut effectué 30 minutes et ensuite 8 heures après la dernière administration. Le deuxième groupe de 8 animaux reçut au contraire la méso-inositol par voie intraveineuse à la dose de 0,50 g/kg deux fois par jour à 9 heures d'intervalle et pendant 3 jours. Le temps de saignement moyen fut calculé 15 minutes et ensuite 8 heures après la dernière administration.

Les valeurs obtenues grâce à ces expériences ont mis en évidence une prolongation du temps de saignement chez tous les animaux traités avec la méso-inositol.

15 minutes après l'administration intraveineuse il y a un allongement du temps de saignement moyen de 71 secondes, et 8 heures après, une augmentation moyenne de 51 secondes (fixées par *Roslam* et *Pauwen* à ± 20 secondes).

puis 9 heures après la piqûre afin de pouvoir évaluer éventuellement l'influence tardive de l'association ou la disparition de l'action du calcium.

Les résultats obtenus ont démontré que le calcium associé à la méso-inositol n'a modifié que d'une façon insensible le temps de saignement observé, soit après 15 minutes (+63 sec.), soit 8 heures (+45 sec.) après.

J'ai préparé une série de recherches analogues afin de voir si même la meso-inositol extraite du ...

Les résultats obtenus ont démontré que l'injection de deux substances ne mettait en évidence aucune action antithromboplastinique (même si la dose de 130 mg de méso-inositol permettait d'observer une image classique ataxique, mais avec une intensité inférieure), *tandis que, lorsque la méso-inositol était associée avec la thromboplastine gardée dans le thermostat, on a observé un pouvoir antithromboplastinique très évident, puisqu'elle fut toujours capable d'inhiber complètement les effets de la thromboplastine.*

On a effectué une deuxième série d'expériences afin d'établir si la méso-inositol était capable de prévenir l'action de la thromboplastine. On a employé 16 animaux subdivisés en 4 groupes, chacun de

4 animaux, auxquels fut administrée la méso-inositol en quantités précédemment décrites par voie intraveineuse, respectivement 5 et 30 minutes avant l'injection de thromboplastine $^1/_{10}$.

Les résultats obtenus démontrent que les doses de 100 et 130 mg furent capable de prévenir l'effet thromboplastinique, tandis qu'en doses de 50 et 25 mg la symptomatologie ataxique parut, mais en proportion peu importante.

Ces résultats ont confirmé les expériences de Kay et Balla et en plus ont révélé que l'action de la méso-inositol, employée à titre préventif, semble être presque immédiate puisque nous avons obtenu une prévention efficace de l'ataxie par la thromboplastine, pas seulement quand l'injection de cette dernière était pratiquée après 30 minutes, mais aussi après 5 minutes déjà.

L'expérimentation de la méso-inositol in vivo prouve l'influence de cette substance sur le phénomène de la coagulation. J'ai alors commencé une première série de recherches in vitro, dans le but d'essayer de voir quel était son mécanisme d'action.

On a examiné, jusqu'à ce moment, seulement le temps de coagulation, le temps de récalcification, le temps de prothrombine, la détermination du facteur VII, et l'activité fibrinolytique du plasma.

Les résultats obtenus s'accordent avec les recherches in vivo Les concentrations de méso-inositol employées furent de 2,5–5,0–7,5–10 mg, on a prélevé différents échantillons pour chaque dose employée et on a calculé la moyenne des résultats obtenus. On a observé une prolongation du temps de coagulation (11, 11, 12 et 14 min.) plus évident dans le temps de Howell (125, 138, 143 et 150 sec), une prolongation peu importante même dans le temps de prothrombine (20, 22, 22 et 24 sec), sans variations sensibles du facteur VII (20, 22, 22 et 22 sec.)

L'essai d'activité fibrinolytique du plasma mélangé avec la *méso-inositol* a mis en évidence un pouvoir fibrinolytique assez important, car on a obtenu la dissolution complète du caillot aux différentes concentrations après une période toujours inférieure à la durée habituelle. A la concentration 1/1 on a déterminé la lyse complète du caillot pendant 2 heures seulement.

1. *Breda, R.* Coagulazione del sangue. Ambrosiana Ed , Milano 1953. – 2. *Enria, G.*, et *Ferrero, R.* Arch. Sci. med. 91, 1 (1950). – 3. *Coon, R. W., Flynn, J. E.*, et *Vassar, P. S.*: Fed. Proc. 10, 352 (1951). – 4. *Kay, G. H.*, et *Balla, G.* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 73, 465 (1948). – 5. *Overman, R. S.*, et *Wright, I. S.* J. biol. Chem 174, 759 (1948). – 6. *Roslam, J* , et *Pauuen, L* · Arch. int. Pharmacodyn. 57, 450 (1937). – 7. *Thomas, L* Bull. Johns Hopk. Hosp. 51, 26 (1947)

Résumé. L'auteur a étudié l'action du méso-inositol sur la coagulation. Il a pu observer.

1. Qu'elle exerce une action préventive sur la phlébothrombose expérimentale, parce que dans les animaux traités avec cette substance on n'a jamais trouvé la présence d'un thrombe à l'intérieur de la veine

2. Qu'elle a démontré une action antithromboplastique très marquée sur le rat en empêchant les phénomènes de convulsion et ataxie qui ont lieu à l'injection intraveineuse de thromboplastine.

3. Qu'elle pouvait déterminer soit par voie intraveineuse, soit per os un allongement du temps de saignement dans le lapin.

4. Qu'elle a déterminé in vitro l'allongement du temps de Howell et de Quick.

5. Qu'elle a présenté un pouvoir fibrinolytique d'une importance discrète.

Summary. The author studied the action of meso-inositol in the process of the coagulation He observed what follows

1. That it shows a preventive action on the experimental phlebothrombosis since in the animals treated with the substance a thrombus was never found inside the vein

2 That it shows a very remarkable antithromboplastic action on the rat avoiding the convulsion and ataxia phenomena that follow after the intravenous injection of thromboplastine.

3. That it might determine in rabbits either upon intravenous or upon oral administration a prolongation of the bleeding time.

4. That in vitro it determined a prolongation of the Howell and Quick time

5. That it showed a fibrinolytic power of a rather little importance.

Zusammenfassung. Der V[illegible] von Meso-Inosit auf den [illegible]

[illegible] experimentellen Phlebothrombose eine prophylaktische Wirkung, da bei den damit behandelten Tieren nie ein Thrombus im Innern der Vene festgestellt wurde.

2. Meso-Inosit zeigt bei der Ratte eine sehr ausgeprägte Antithromboplastinwirkung indem es die Krampfe und die Ataxie verhindert, welche sonst bei der i.v. Injektion von Thromboplastin auftreten.

3. Meso-Inosit bewirkt beim Kaninchen sowohl bei i.v. Injektion als auch per os eine Verlangerung der Blutungszeit.

4. In vitro konnte nach Meso-Inosit eine Verlängerung der Howell- und der Quick-Zeit festgestellt werden.

5. Meso-Inosit zeigt eine nicht sehr deutliche fibrinolytische Wirksamkeit.

Sur l'action héparino-semblable du liquor folliculi

G Vecchietti

Ecole d'Obstetrique, Vercelli (Italie) – Directeur [illegible]

[illegible] propriétés enzymatiques (3, 12, 14). D'autre part, à l'occasion de certaines altérations menstruelles on a pu mettre en évidence, bien que de façon inconstante, une augmentation de l'héparine dans le [illegible] encore que des substances anti-hépariniques [illegible]

[illegible] héparine (15) [illegible]

[illegible] recherches que nous [illegible]

[illegible] ainsi obtenus, nous avons exécuté les recherches suivantes

[illegible]

[illegible] thrombélastographique[1] de l'activité anticoagulante du «liquor folliculi» sur le plasma normal, comparée à celle de solutions d'héparine de titre connu.

Etude thrombélastographique de l'action du bleu de toluidine, sulfate de protamine, thionine sur l'activité anticoagulante du «liquor folliculi».

[1] Thrombélastographe de *Hartert*.

Etude sur l'action de la *chaleur* sur l'activité anticoagulante du «liquor folliculi» normal et après la digestion par la trypsine.

Dosage de l'héparine dans le «liquor folliculi» au moyen de la méthode de *Marbet-Winterstein* (9).

Etude de la modification de la coagulation *in vivo*.

Epreuve de *Hahn* sur les animaux en état de lipémie alimentaire (7).

Contrôle histo-chimique de la paroi kystique et du tissu ovarien.

En résumant brièvement les résultats de nos observations, nous pouvons affirmer que l'activité anticoagulante des liquides examinés correspond à celle de solutions d'héparine de 10–320 γ/cm^3. Ces chiffres diffèrent peu dans les épreuves effectuées en calculant le pouvoir inactivant du sulfate de protamine et en étudiant thrombélastographiquement la coagulation du plasma recalcifié avec adjonction de «liquor folliculi».

Pour mieux expliquer ce que nous venons de dire, voici les courbes *thrombélastographiques* se rapportant à un cas et effectuées dans les conditions expérimentales suivantes (fig. 1):

A. Plasma cm^3 0,20
Sérum physiologique cm^3 0,10
$CaCl_2$ cm^3 0,10
r* = 5 min. 30 sec.
K* = 5 min. 30 sec.

B. Plasma cm^3 0,20
Liquor folliculi dilué à 1 : 2
avec sérum physiologique cm^3 0,10
$CaCl_2$ cm^3 0,10
r = 10 min. 30 sec.
K = 6 min. 30 sec.

C: Plasma cm^3 0,20
Liquor folliculi cm^3 0,10
$CaCl_2$ cm^3 0,10
r = 20 min
K = 13 min

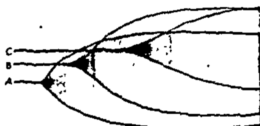


Fig. 1.

Dans ce cas l'épreuve d'inactivation avec le sulfate de protamine nous a permis de calculer un contenu de substance héparino-semblable dont l'activité se rapporte à celle d'une solution contenant 80 γ d'héparine par cm^3. La comparaison avec le test de tolérance à [illegible] correspondant à 30 γ/cm^3 et des courbes [illegible] ion de sulfate de protamine a toujours démontré une nette inhibition de l'activité anticoagulante du «liquor folliculi». Nous rapportons les courbes thrombélastographiques se référant à un cas (fig 2):



Fig. 2. A, B, C voir p. 336.

* r = temps de reaction, K = vitesse maximum de coagulation.

A: Plasma cm³ 0,20
Liquor folliculi dilué à 1:2 avec sérum physiologique cm³ 0,10
$CaCl_2$ cm³ 0,10
r = 23 min.
K = 9 min.

B: Plasma cm³ 0,20
Liquor folliculi dilué à 1:2 avec sulfate de protamine (1:10 000) cm³ 0,10
$CaCl_2$ cm³ 0,10
r = 5 min.
K = 3 min.

C. Plasma cm³ 0,20
Liquor folliculi dilué à 1:2 avec sulfate de protamine (1:5000) cm³ 0,10
$CaCl_2$ cm³ 0,10
r = 3 min. 30 sec.
K = 3 min.

Au contraire le traitement avec une solution de bleu de toluidine (fig. 3) et de thionine (solution à 0,5–1 $^0/_{00}$) a provoqué d'une façon constante un allongement évident du temps de coagulation.

A Plasma cm³ 0,10
Liquor folliculi dilué à 1:2 avec sérum physiologique cm³ 0,10
$CaCl_2$ cm³ 0,10
r = 7 min.
K = 3 min.

B: Plasma cm³ 0,20
Liquor folliculi dilué à 1:2 avec sulfate de protamine (1:10 000) cm³ 0,10
$CaCl_2$ cm³ 0,10
r = 3 min.
K = 1 min 30 sec.

C: Plasma cm³ 0,20
Liquor folliculi dilué à 1:2 avec bleu de toluidine (0,5 $^0/_{00}$) cm³ 0,10
$CaCl_2$ cm³ 0,10
r = 12 min

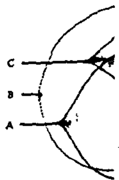


Fig. 3.

cipitables avec le réactif de *Wenner*.

au contraire une augmentation de l'opacité.

L'injection intraveineuse de «liquor folliculi» aux lapins a toujours déterminé une dimi-

quides des kystes lutéo-
e et le co-facteur hépari-

nique.

sentent en général un comportement parallèle à l'activité anticoagulante du liquor folliculi».

Les recherches que nous avons effectuées nous permettent d'affirmer que dans les liquides étudiés il y a une substance hépario-semblable dont la signification finale reste actuellement obscure; il n'est pas improbable que cette substance puisse participer intimement à certains phénomènes physiologiques et pathologiques de l'appareil génital féminin (menstruation, ovulation, ménorragies fonctionnelles) tandis que peut se profiler l'hypothèse de travaux en ce qui concerne le comportement de certaines maladies – spécialement de l'artériosclérose – qui dans le sexe féminin présentent, comme l'on sait, des caractéristiques particulières (6, 10).

5, 174 (1952)
tol. 6, 105 (195[illegible]
Gynec. 64, 1376 (1952). – 9. *Marbet, R.*, et *Winterstein, A.* Helv. physiol. pharmacol. Acta 9, 24 (1951) – 10. *Nikkila, E. A.* Scand J. clin. Lab. Invest. 4, 24 (1951). – 11. *Olwin, J. H.*, Amer. J. Obstet. Gynec. 64, 915 (1952) – 12. *Ottolenghi-Preti, G. F.*, et *Rovatti, B.* Gynéc et Obstét. 50, 172 (1951) – 13. *Palla, V.* Minerva ginec (Torino) 2, 296 (1950), 2, 470 (1950) – 14. *Salvadio, E.* Atti Soc. ital. Gerontol. Geriat., p 427, Ed. Progresso Med., Roma 1951. – 15. *Vecchietti, G.* Minerva ginec. (Torino) 2, 296 (1950).

Résumé. On remplace l'héparine dans le test de Waugh-Ruddick-Soulier-Le Bolloch par du liquor folliculi prélevé hors de follicules kystiques et surtout hors de kystes, au cours d'interventions chirurgicales.

La substance héparinique contenue dans le liquide folliculaire a été dosée par la méthode de Marbet-Winterstein, qui donne cependant des valeurs trop élevées par rapport à l'activité anticoagulante observée.

Ces recherches révélèrent:

1. L'intensité différente du pouvoir anticoagulant des liquides folliculaires, même prélevés dans des formations kystiques du même ovaire (10–320 γ/cm³).

2. La neutralisation des propriétés anticoagulantes par le sulfate de protamine et la neutralisation partielle par la chaleur (60° C pendant 30 minutes)

3. La prolongation du temps de coagulation par le bleu de toluidine et la thionine.

Le phénomène de Hahn chez des chiens avec lipémie donne des résultats négatifs ou paradoxaux, car le plasma lipémique n'est pas limpide

Chez le lapin, l'injection de liquor folliculi augmente la coagulabilité sanguine.

Les examens histochimiques des parois des kystes et du tissu ovariel environnant révèlent un certain parallélisme entre l'intensité du phénomène de la chromotropie, le nombre et la métachromasie des mastzelles d'une part, et l'activité anticoagulante du liquor folliculi d'autre part.

Die Substanz von Heparincharakter, welche in der Follikelflussigkeit enthalten ist, wurde mittels der Methode von Marbet-Winterstein bestimmt, welche bisweilen im Vergleich zu der beobachteten antikoagulatorischen Aktivität zu hohe Werte angibt.

Die Untersuchungen ergaben·

1. Die unterschiedliche antikoagulierende Wirksamkeit von Follikelflüssigkeit, selbst

minsulfat und

3. Die Verlängerung der Gerinnungszeit durch Toluidinblau und Thionin.

Das Phanomen von Hahn bei Hunden mit Lipämie ergibt negative oder paradoxe Resultate, weil das lipämische Plasma nicht klar ist Bei Kaninchen verstärkt die Injektion von

Anzahl und der Metachromasie der Mastzellen einerseits und der antikoagulierenden Wirkung des Follikelliquors anderseits.

Summary. In the Waugh-Ruddick-Soulier-Le Bolloch-test heparin has been replaced by follicle liquid that has been gained during surgery act of cystic follicle or cystoma ovarii. The active heparinlike substance of the follicle liquid has been testet by the method of Marbet-Winterstein. This method compaired to the anticoagulant activity observed shows sometimes too high values The results were·

1. Inconstant anticoagulant activity of the follicle liquid, even if it was taken out of the same ovary (10–320 γ/cm^3)

2. The neutralisation of the anticoagulant capacity by protamin sulfate and the partial neutralisation by heat (60° C. by 30 minutes).

the coagulation capacity.

the other hand.

4. ANTAGONISTEN – ANTAGONISTES – ANTAGONISTS

Laboratory and Clinical Experiments with Various Anticoagulants

2. Use of vitamin K_1 in anticoagulant therapy[1]

H Dam, T Geill, E Lund and E. Søndergaard

Old Peoples Town, Copenhagen, and Department of Biochemistry and Nutrition, Polytechnic Institute, Copenhagen (Denmark)

In the present studies the effect of small doses of vitamin K_1 upon the hypoprothrombinæmia induced by two long-acting anticoagulants is examined. A comparison with simpler menadione derivatives (in large doses) has also been conducted.

[1] First part see p. 212.

Materials and methods

The following two anticoagulants were used:

3,3'-methylene-bis-4-hydroxycoumarin, dicumarol,
3-(1'-phenyl-propyl)-4-oxycoumarin, marcoumar.

The vitamin K preparations were the following:

A sterile transparent colloidal solution of vitamin K_1 in water (10 mg K_1 per ml), prepared by two of the authors (*Dam* and *Søndergaard* [2]).

Konakion, a colloidal aqueous solution of vitamin K_1 in ampoules ("Trinkampullen") (10 mg K_1 in 0.2 ml).

Menadione sodium bisulfite in sterile aqueous solution (Ph.Dan.) containing 5 mg of the substance in 1 ml, corresponding to 2.6 mg of menadione.

The method described by *Owren* and *Aas* (3), as modified by *Aas* (1) was used for determination of the combined effect of prothrombin and proconvertin (the so-called P-P-method).

The anticoagulants were given orally in doses sufficient to depress the P-P-concentration below 10% of the normal value. When this level was reached the patients received vitamin K. Hæmorrhages did not occur in any of the patients even with P-P-values as low as 3%.

Results and discussion

The results are illustrated in fig. 1 and 2

Fig. 1 shows the negative effect of menadione sodium bisulfite given intravenously, whereas with 10 mg vitamin K_1 given intravenously in colloidal form a marked positive response was obtained. After two hours (not shown in the curve) the P-P-value was raised (from 11) to 17%, after 6 hours to 27%, after 24 hours to 45%.

Menadione sodium bisulfite and vitamin K_1 were given in connection with continuous dicumarol treatment.

Fig. 2 shows an example of oral administration of vitamin K_1 (2.5 mg) in colloidal form in connection with continuous marcoumar treatment. A moderate action was obtained After 8 hours (not shown) the P-P-value was changed from 7 to 9%; after 24 hours to 19%.

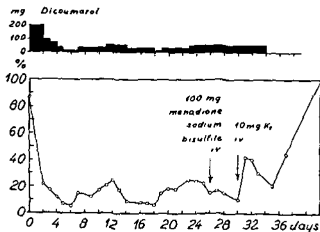


Fig 1. Intravenous injection (i.v.) of menadione sodium bisulfite and vitamin K_1 in connection with continuous dicumarol treatment. Abscissa: Days after first dose of dicumarol. Ordinate: Prothrombin-proconvertin concentration (P-P-value) in % of normal.

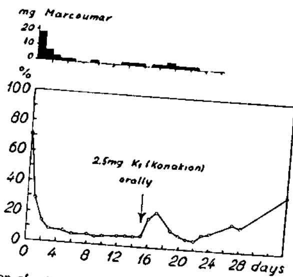


Fig. 2. Oral administration of . .

... % of normal.

Our experiments confirm the superiority of vitamin K_1 over the simpler menadione derivatives. Further, they show that it is possible to elevate the P-P-value to levels usually considered outside the range in which serious hæmorrhages may occur by means of small doses which do not result in complete normalisation, even after 24 hours.

We therefore recommend intravenous administration of 10–20 mg of a sterile aqueous colloidal solution of vitamin K_1 when treatment with dicumarol-like anticoagulants has resulted in serious hæmorrhages.

The high doses used by other investigators are unnecessary and can be dangerous by favouring thrombosis.

Oral ingestion also raises the P-P-values, but it usually requires 5–6 ... to reach values equal to those obtained aft...

rh...

...age. No side effects have been observed.

...ivatives must be considered of no valu... se compounds in counteracting the hypo... ...coagulants

1. *Aas, K.*. Prokonvertin og konvertin. Diss. Oslo 1952. – 2. *Dam, H*, and *Søndergaard, E.* Acta pharmacol. (Kbh.) 9, 131 (1953). – 3. *Owren, P A.*, and *Aas, K.* J. clin. Lab. Invest. 3, 201 (1951).

This work has been aided by a grant from Statens almindelige Videnskabsfond. – Marcoumar and Konakion were kindly furnished by F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basle (Switzerland).

Summary. A sterile aqueous transparent colloidal suspension of vitamin K_1 (prepared by *Dam* and *Søndergaard*) was used for intravenous tests. Konakion Roche, was used for oral tests.

Doses of about 10–20 mg vitamin K_1 given intravenously are recommended as a means of raising the prothrombin-proconvertin value (P-P-value) in cases where treatment with anticoagulants leads to of serious hæmorrhage.

In cases where a particularly fast action is not desired oral administration of vitamin K_1 (e.g konakion) may be used to accelerate the return of P-P-value into the therapeutic range.

Water soluble derivatives of menadione have a much slower and uncertain action in counteracting the hypoprothrombinæmia caused by dicumarol anticoagulants.

Zusammenfassung. Eine sterile wäßrige transparente kolloidale Suspension von Vitamin K_1 (hergestellt durch *Dam* und *Sondergaard*) wurde für die intravenösen Testversuche benutzt. Konakion Roche wurde bei der oralen Verabreichung zu Versuchszwecken angewandt.

Dosen vo[illegible] Vitamin K_1 i.v. verabreicht, werden als ein Mittel empfohlen, um [illegible] Wert) in solchen Fällen zu erhöhen, in denen bei [illegible]

In Fällen dagegen, in denen ein [illegible] verlangt wird, gelingt es auch durch Gaben von Vitamin K_1 per os [illegible] Rückkehr der P[illegible] den therapeutischen Bereich zu beschleunigen.

[illegible] Menadions haben eine sehr viel langsamere und un[illegible] Normalisierung der Hypoprothrombinämie, die durch Dicu[illegible] acht wurde.

Résumé. Nous avons utilisé, pour les tests intraveineux, une suspension aqueuse colloïdale stérile et transparente de vitamine K_1 (préparée par *Dam* et *Sondergaard*), tandis que le Konakion Roche fut employé dans les expériences per os.

S'il y a des hémorragies graves lors d'une thérapie aux anticoagulants, la dose conseillée pour augmenter le taux de prothrombine-proconvertine (taux P-P) est d'environ 10–20 mg de vitamine K_1 par voie intraveineuse.

En revanche, si une action rapide du médicament n'est pas désirée, on peut accélérer la normalisation du taux P-P par l'administration de vitamine K_1 per os (Konakion).

Les dérivés hydrosolubles du ménadion ont une action beaucoup plus lente et incertaine sur l'hypoprothrombinémie due aux anticoagulants du type dicoumarol

Zur antagonistischen Wirkung von Vitamin K_1 gegenüber Dicumarol-Analogen

R. Jurgens und A. Studer

Wissenschaftliche Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel (Schweiz)

Der experimentell und klinisch gesicherte Antagonismus zwischen Vitamin K_1 und Dicumarol-Analogen, wie er durch Messung der Prothrombinzeit erfaßt werden kann, wirft folgende Fragen auf

1. Läßt sich die antagonistische Wirkung von Vitamin K_1 über längere Zeit beobachten?
2. Vermag Vitamin K_1 neben der Wirkung auf die Prothrombinzeit auch die bei Überdosierung von Dicumarol-Analogen auftretenden Leberschäden zu verhüten?
3. Wird durch Vorbehandlung mit Vitamin K_1 die Wirkung von Dicumarol-Analogen beeinflußt?

Wir bearbeiteten diese Fragen am Kaninchen mit folgender

4-… propyl)-
ver… wurde vom 15. Versuchstag ab nur noch
6 weitere Kaninchen erhielten täglich 10 mg/kg I, 4 Tiere davon zusätzlich täglich 10 mg/kg Vitamin K_1 per os.

Als Kriterien dienten die Proth…

Ergebnisse

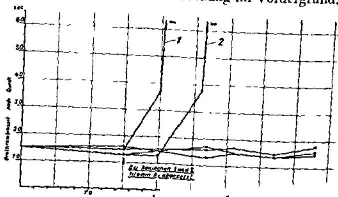
Prothrombinzeit und Leberbefund nach fortgesetzter gleichzeitiger oraler Verabreichung von 3-(1'-Phenyl-propyl)-4-oxy-cumarin und Vitamin K

Gerinnungsphysiologische Unt…

… Zeitpunkt m… von Vitamin K_1 … I, um die Prothrombinzeit nach 3 Tagen auf … ansteigen zu lassen (vgl. auch Abb. 3) und alle Tiere nach höchstens 2–6 Tagen ad exitum zu bringen. Interessant ist, daß bei den Kaninchen 1 und 2 in Abb. 1 erst auffallend spät nach Absetzen der zusätzlichen Vitamin-K_1-Behandlung, d. h. nach 5 bzw. 11 Tagen, eine deutliche Verlängerung der Prothrombinzeit in Erscheinung trat. Hier ist an eine Nachwirkung des vorher gespeicherten Vitamin K_1 zu denken.

Auch mit kleineren Dosen, 10 mg/kg I und 10 mg/kg Vitamin K_1 läßt sich der Antagonismus über lange Zeit verfolgen. Wie Abb. 2 zeigt, bleibt die Prothrombinzeit über 80[1] Tage praktisch normal, wogegen sie bei den ausschließlich mit I behandelten Tieren am 5. Tag unendlich geworden ist

Histopathologische Befunde der Leber. – Nach einmaliger Verabreichung von 500 mg/kg I ist nach ca. 30 Stunden eine schwere akute Stauung im Vordergrund. In den Leberzellen



… am Kaninchen.

[1] In einem Fall 150 Tage

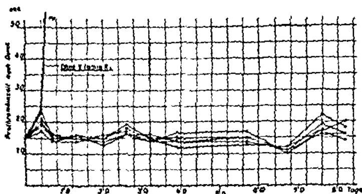


Abb. 2. Tägliche gleichzeitige orale Verabreichung von 10 mg/kg 3-(1'-Phenyl-propyl)-4-oxy-cumarin und 10 mg/kg Vitamin K_1 am Kaninchen.

fällt die Häufung der Doppelkernigkeit (selten Mehrkernigkeit) mit durchschnittlich 44 Zellen pro Gesichtsfeld bei der Auszählung von 20 Gesichtsfeldern bei 250facher Vergrößerung auf. Die Behandlung mit Vitamin K_1 vermag die akute Stauung weitgehend zu vermindern, jedoch die Doppelkernigkeit nicht zu beeinflussen (38 Zellen), wogegen 17 unbehandelte Kontrollen durchschnittlich 14 doppel- bis mehrkernige Zellen aufweisen. Von besonderem Interesse ist der Leberbefund bei Kaninchen 1 und 2, welche 15 Tage lang gleichzeitig mit I und Vitamin K_1 behandelt wurden und 12 bzw. 15 Tage *nach* Absetzen der Vitamin-K_1-Behandlung zugrunde gingen (vgl. auch Abb. 1). Man findet neben Stauung u[?] Vermehrung des Bindegewebes im Bereich der Glissonschen Scheiden herdförmige z ... in allen Stadien. *Die Veränderungen beginnen um die Zentral-* ... Fettvakuolen auf, die Eosinfärbbarkeit des ... fallen sie und können ... erkannt werden. Die Anzahl ...

Die mit I und Vitamin K_1 *gleichzeitig* behand... getötet, sie zeigten alle inveterierte Herdpneumonien, wohl als Folge ... Die Leber jedoch läßt Herdnekrosen vermissen. Es findet sich lediglich Rundzellinfiltration der Glissonschen Scheiden mit Vermehrung des Bindegewebes. Die Leberzellen sind intakt, zeigen nur ab und zu perinucleäre Aufhellungen. Die zentrolobuläre Verfettung ist feintropfig und sehr spärlich. Die Auszählung ergibt 38 doppelkernige Zellen.

Bei g ... abreichung von je 10 mg/kg I und 10 mg/kg Vitamin K_1 während 100 Ta ... Tagen, vgl. Abb. 2) ist die Leber im großen und ga ... Scheiden fehlen. Dagegen zeigt ... Umwandlung. Doppelkernige Zell...

Beeinflussung der gerinnungshemmenden Wirkung von 3-(1'-Phenyl-propyl)-4-oxy-cumarin am Kaninchen durch Vorbehandlung mit Vitamin K_1

Die Einzeldosis von 500 mg/kg I führt, wie Abb. 3 zeigt, zu rascher Verlängerung der Prothrombinzeit. Nach Vorbehandlung mit 5mal 100 mg/kg Vitamin K_1 hat jedoch eine Einzeldosis von 500 mg/kg I eine abgeschwächte Wirkung auf die Prothrombinzeit. Im Prinzip ähnlich, nur weniger deutlich und stärker streuend, fallen die Resultate aus bei täglicher Behandlung mit 10 mg/kg I (Abb. 4). Hier ist die Prothrombinzeit ohne Vitamin

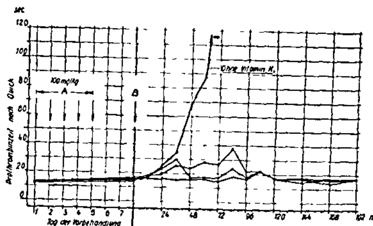


Abb 3 Beeinflussung der Wirkung von 500 mg/kg 3-(1′-Phenyl-propyl)-4-oxy-cumarin (B) am Kaninchen durch Vorbehandlung mit Vitamin K_1 (A).

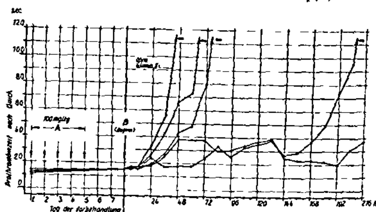


Abb. 4. Beeinflussung der Wirkung von täglich 10 mg/kg 3-(1′-Phenyl-propyl)-4-oxy-cumarin (B) am Kaninchen durch Vorbehandlung mit Vitamin K_1 (A).

K_1 in der Regel nach 48 Stunden unendlich. Bei den mit Vitamin K_1 vorbehandelten Tieren ist die Prothrombinzeit in 2 Fällen nach 72 bzw. 84 Stunden unendlich, in einem Fall nach 196 Stunden, beim vierten Tier war sie sogar nach 216 Stunden, also nach 9 Tagen, mit 38 Sek. erst mäßig angestiegen.

Besprechung der Befunde

Der erste Teil unserer Versuche zeigt, daß der Antagonismus von Vitamin K_1 gegenüber dem Dicumarol-Analogen 3-(1′-Phenyl-propyl)-4-oxy-cumarin über längere Zeit aufrecht erhalten werden kann. Selbst bei Verwendung sehr großer Dosen von I (500 mg/kg täglich) bleibt die Prothrombinzeit bei täglicher Zugabe von 100 mg/kg Vitamin K_1 normal. Bei Absetzen von Vitamin K_1 treten erhebliche Leberschäden in Form von Herdnekrosen auf,

wohl nach einmaliger Gabe von 500 mg/kg wie nach Abgabe von 500 mg/kg während 6 Wochen, hat aber keinen degenerativen
unbedingt als erste gewebliche Reaktion in

Der zweite Teil der Untersuchungen legt nahe, daß Vitamin K_1 im Organismus gespeichert werden kann. Nur so ist es zu erklären, daß die Vorbehandlung mit je 100 mg/kg Vitamin K_1 an 5 Ta

nachfolg

mochte.

wenn vo

antikoagulierenden Therapie durch Vitamin K_1 nicht ohne Einfluß bleiben auf eine eventuelle nachherige Wiederaufnahme der Therapie mit Antikoagulantien. Die Ansprechbarkeit des Organismus auf die Fortfuhrung der antikoagulierenden Therapie dürfte um so weniger geändert sein, je kleiner die verabreichte Dosis von Vitamin K_1 war, ein Grund, die Dosierung von Vitamin K_1 so niedrig wie möglich zu halten.

1. *Hueck, O*: Arch. Path. Pharmak. 212, 302 (1950/51).

Zusammenfassung. Bei gleichzeitiger täglicher oraler Verabreichung eines Dicumarol-Analogen (3-[1'-Phenyl-propyl]-4-oxy-cumarin = I, 10 bzw. 500 mg/kg) und Vitamin K_1 (10 bzw. 100 mg/kg) an Kaninchen über 40–150 Tage bleibt der Prothrombingehalt des Blutes innert normalen Grenzen. Ins Gewicht fallende pathologisch-anatomische Veränderungen der Leber finden sich nicht, mit Ausnahme einer gegenuber der Norm dreimal häufigeren Doppelkernigkeit der Leberepithelien und bei der Riesendosis von 500 mg/kg von I cellulärer Infiltration der Glissonschen Scheiden. Auch Blutungen treten nicht auf Nach dem Absetzen von Vitamin K_1 sinkt bei Weiterbehandlung mit I der Prothrombingehalt ab, in der Leber entstehen schwere Herdnekrosen.

Somit vermag Vitamin K_1 uber lange Zeit antagonistisch den Prothrombinabfall und schwere Leberschäden durch Riesendosen eines Dicumarol-Analogen zu verhindern. *Vorbehandlung* mit Vitamin K_1 schwächt infolge Depotwirkung den Prothrombinabfall durch I erheblich ab.

Résumé. Si on administre journellement aux lapins par voie orale et pendant 40–150

de 500 mg/kg de 3-(1'-phényl-propyl)-4-hydroxycoumarine provoque des infiltrations cellulaires des capsules de Glisson. Aucune hémorragie n'a été observée. En poursuivant le traitement par l'anticoagulant après avoir supprimé la vitamine K_1 on constate que la baisse du taux sanguin de prothrombine se produit avec un certain retard – dû au dépot de vitamine K_1 formé précédemment. Finalement le foie présente de multiples foyers nécrotiques.

La vitamine K_1 *empêche d'une manière antagoniste* la baisse *du taux sanguin de prothrombine* et préserve le foie de graves lésions causées par des doses gigantesques de 3-(1'-phényl-propyl)-4-hydroxycoumarine.

Summary. The blood-prothrombin content of rabbits receiving orally a dicoumarol analogue (3-[1'-phenyl-propyl]-4-hydroxy-coumarin, 10 respectively 500 mg/kg daily) and vitamin K_1 (10 respectively 100 mg/kg daily) simultaneously during 40–150 days, stays at

a normal level. No severe histopathological changes of the liver are found, except nuclear duplication in the epithelium of the liver occurring three times more frequently than in normal. The giant dosage of 500 mg/kg daily of 3-(1'-phenyl-propyl)-4-hydroxy-coumarin provokes cellular infiltration of the hepato-biliary capsules. No hæmorrhages are observed. When the treatment with vitamin K_1 is discontinued, the further treatment with 3-(1'-phenyl-propyl)-4-hydroxy-coumarin causes delayed depression of the prothrombin content due to the storage effect of vitamin K_1 and finally leads to severe focal necrosis of the liver

sio

marol-analogue.

Diskussion

vo

resorbiert Die Dosierung von 10 mg i.v ist ausreic

bemerkenswerten Vorteile Die intramuskuläre An

sicher. Die Demonstration von 7 Kurven zeigt den Anstieg des mit Marcumar gesenkten Prothrombinspiegels bei verschiedenen Patientengruppen, welche mit unterschiedlicher Dosierung von Vitamin K_1 bei intravenöser und intramuskulärer Anwendung behandelt wurden.

Der Dicumarolantagonismus des Vitamin K_1 Experimentelle Untersuchungen und klinische Konsequenzen

H Kranz

Universitatsfrauenklinik Wurzburg (Deutschland) – Direktor Prof. K. Burger

Zu einer Zeit, da man entgegen der Ansicht einzelner Autoren zu der Überzeugung gekommen war, daß, vielleicht von der Frischbluttransfusion abgesehen, ein wirksames Antidot gegen Dicumarolblutungen nicht vorhanden sei, bedeutete, besonders fur die operativen Facher, die Einfuhrung eines Präparates mit weit schnellerem Wirkungsabfall, als dies vom

vielleicht überflussigerweise – Rutin zusätzlich verabreicht.

parat begonnen hab

Wir hatten dam

erwartete Sturze de

dem als Antagonist bezeichneten Vitamin K_1,
delsmäßig verfügbar wurde, rasch beheben zu k
Marcumar bereits über eine jahrelange Erfahrung in der
und daß alle äußeren Voraussetzungen zu einer solchen Behandlung einwandfrei gegeben waren.

Zu einer Zeit, als wir uns bereits völlig auf dieses Medikament umgestellt hatten, kam es bei einer Patientin, bei der 8 Tage nach einer *vorderen und hinteren Scheidenplastik eine Thromboseprophylaxe* begonnen worden war, am 6. Tag der Marcumar-Behandlung, bei einem Quick-Wert von 23% *plötzlich zu einer rasch zunehmenden Blutung aus den Stichkanälen.* Ich will auf diesen Fall, über den andernorts näher berichtet werden wird, nicht genauer eingehen. Aufschlußreich ist aber die Tatsache, daß nach sofortiger Verabreichung von 20 mg Vitamin K_1 die Blutung innerhalb der nächsten 6 Stunden nicht zum Stehen kam. Ich habe daraufhin in stündlichen Abständen zunächst nochmals 20 mg Vitamin K_1 geben lassen, so daß insgesamt 100 mg Vitamin K_1 verabreicht wurden. Der Thromboplastinwert stieg daraufhin innerhalb von 17 Stunden um 9%, nämlich von 23% bei Blutungsbeginn auf 32% und betrug nach 42 Stunden 48%. Nach 3 Tagen hatten wir einen Quick-Wert von 77%.

Dies kann jedoch nicht mehr sicher als alleinige Vitamin-K_1-Wirkung aufgefaßt werden, da die *Patientin inzwischen mehrere Konservenbluttransfusionen erhalten hatte* und außerdem täglich mehrere Injektionen Synkavit, Cebion und Nikotinsäureamid bekam, Medikamente, von denen auch *frühere Autoren gelegentlich jeweils bei alleiniger Anwendung Erfolge gesehen hatten.*

Seit diesem Ereignis sind wir in der Anwendung von Antikoagulantien vom Dicumaroltyp wieder zum Tromexan zurückgekehrt, soweit es sich um operative Fälle handelt. Gleichzeitig haben wir versucht, experimentell festzustellen, wie der durchschnittliche Verlauf der Quick-Kurve sich bei Patienten gestaltet, die einerseits mit Tromexan, anderseits mit Mar-

als das bei den mit Marcumar belasteten Patienten der Fall ist. Wenn wir von einem etwas rascheren Anstieg der Quick-Kurve bis zu einem Wert von etwa 35% bei den Marcumar-

anders.

außerordentlich verschieden die Angaben

Werte gesehen haben will, spricht ein anderer Autor nach 20 mg von einem Anstieg auf 40–50% innerhalb von 48 Stunden und ein dritter aus der angelsächsischen Literatur sah nach 500 mg, wie er schreibt, «zufriedenstellende» Ergebnisse.

Diese Frage scheint uns durchaus noch nicht geklärt zu sein. Wir müssen uns wohl auch überlegen, daß eine Dicumarolblutung, wie die Erfahrung zeigt, möglicherweise bei 30% Quick-Wert, nur um einmal ein Beispiel zu nennen, noch nicht aufzutreten braucht, bei 20% dann eventuell einsetzt, aber deshalb durchaus nicht sofort stets dann wieder zum Stehen kommt, wenn ein Thromboplastinwert erreicht ist, der höher als der Wert bei *Blutungsbeginn, also sagen wir z. B.* wieder bei 30% liegt.

Wir glauben nach unserer Erfahrung in der Antikoagulantientherapie überhaupt, daß es richtiger wäre, die Vorteile eines sehr protrahiert wirkenden Dicumarolderivates mit der Möglichkeit niedriger Dosierung und guter Verträglichkeit dort auszunutzen, wo sie besonders am Platze sind, während man die Vorzüge eines Präparates mit rascherem Wirkungseintritt und rascherer Ausscheidung ebenfalls zweckentsprechend verwenden sollte.

Bei reinen Thrombosen sowie in der internen Dicumaroltherapie, z. B. bei Myokardinfarkt, scheint uns das protrahiert wirkende Mittel günstig zu sein. Im Rahmen der Antikoagulantienanwendung bei operativen Fällen aber ist nach unseren Erfahrungen das Mittel mit der rascheren Ausscheidung und dementsprechend noch rascherem Vitamin-K_1-Effekt geeigneter und gefahrloser.

Man darf nicht vergessen, daß auch eine Zeit von nur 10 oder 12 Stunden bei einer massiven Blutung oder falls ein neuerlicher operativer Eingriff dringend notwendig wird, z. B. beim Ileus, eine außerordentlich lange Zeitspanne ist, von 24 Stunden und mehr gar nicht zu reden.

Wir glauben somit

ma

Verabreichung von Dicumaroldervaten mit stark protrahierter Wirkung als zu hoch angesehen

Résumé. A la suite d'un incident hémorragique ... ive, des recherches expérimentales sur le temps de normali...

des pa- ... le 20% ... Après

... average to 20% of the original values. In the subjects treated with marcoumar increase in the prothrombin complex after ... occurred in all cases approx...

... usually reached after 18 hours. 40% of the ... subjects showed prothrombin complex values of over 50% within 12 hours. For postoperative anticoagulant administration the ... derivatives with markedly prolon...

Diskussion

Hillemanns, Freiburg (Deutschland): Bei der von *Kranz* mitgeteilten Beobachtung muß man meines Erachtens berücksichtigen, daß z. B. bei früh sich bildenden postoperativen Hämatomen – wie nach Plastiken so häufig – aus dem dann entstehenden kapillarreichen Granulationsgewebe es leicht zu Blutungen kommen kann, insbesondere wenn Einrisse nach dem allgemein geübten Frühaufstehen

gewebes eine frühe Hämatombildung verhindern muß. – Wir haben nie beobachten können, daß bei normalem Ausgangswert des Prothrombinindex, bei intakter Leber und normalen Resorptionsverhältnissen des Magendarmkanals nach Absetzen des Anticoagulans Marcumar der Quick-Wert nicht nach maximal 20 Stunden zum Ausgangswert angestiegen wäre. Vielleicht kommt den nach 17 Stunden einsetzenden Konservenblutübertragungen eine Bedeutung zu.

Zu *Jürgens* (s. S. 341ff.): Wir konnten bei der von uns generell geübten Marcumar-Prophylaxe auf der operativen Station der Frauenklinik Freiburg mit den üblichen klinischen Leberfunktionsproben (Harnuntersuchungen, Bilirubin i S., Thymoltest, Takata, Weltmann) keine Leberschädigungen nachweisen.

J. Lederle, Augsburg (Deutschland): Zu dem Bericht von *Kranz* möchte ich aus eigenen Erfahrungen Folgendes berichten: Auch wir haben die Wirkung von Vitamin K_1 an 15 gesunden Probanden geprüft. Das Prothrombinpotential wurde auf Werte, die zwischen 5 und 20% lagen, gesenkt, und sie erhielten bei gleichzeitiger Gabe von 6 mg Marcumar 40 mg Vitamin K_1 (Konakion) peroral. 13 Probanden lagen mit ihrem Prothrombinpotential nach 8 Stunden zwischen 60 und 80%, während die übrigen diese Werte erst nach 12 Stunden erreichten.

rücksichtigung dieser Vorstellungen muß ich betonen, daß ich bei einer Zahl von 1400 Kranken, die sich der Thromboseprophylaxe und Behandlung mit Marcumar unterzogen, von diesem Anticoagulans nur Gutes berichten kann

H. Kranz (Schlußwort). Die vorangehenden Diskussionsbemerkungen veranlassen mich, Folgendes festzustellen:

1. Wir hatten bei 3jähriger vorangehender gezielter Prophylaxe mit Tromexan keine Blutungszwischenfälle nach Plastiken. Erfahrungen mit dem postoperativen Verlauf unter Dicumarolprophylaxe lagen somit reichlich vor. Ich glaube nicht, daß daher durch Umstände, die nicht mit der Marcumar-Medikation zusammenhängen, in unserem Falle die Blutung bei der erwähnten Patientin verursacht oder unterhalten wurde.

2. Die intravenöse Konakion-Verabreichung hat an verschiedenen Orten zu Unverträglichkeits-

Eine Einflußnahme dieser Transfusionen auf den langsam ansteigenden Prothrombinspiegel scheidet somit aus

Superiority of Vitamin K_1 (2-methyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone) Emulsion as Counteractant for Coumarin Anticoagulants

(Exhibition)

Ch. E. Brambel and Ve... f. C...

Mercy H...

..., U.S.A.[1]

Introduction. The employment of blood coagulation defect producing drugs to comb... thromboembolism in surgery and medicine has been rewarded with a gratifying measu... of success (1, 2, 3, 4) only to create anoth... bitory ... coagula...

... that death and

... of action of coumarin anticoagulants ... together with a better understanding of the mechanism ... and vitamin K_1 (7) should lead to improvement in this type of therapy. Today, anticoagulation can be safer with the recognition of potent antagonists which will serve as counteractives or tempering agents for all the drugs in this series.

It is the purpose of this exhibit to emphasize the urgent need for counteractives and to present clinical indications for the reversal of the anticoagulation effect. The effectiveness of blood transfusion, water-soluble analogues, oral and intravenous administration of vitamin K_1 (emulsion and oil) in correcting the blood coagulation defects induced by coumarin anticoagulants are compared.

Mechanism of blood clotting ...

sy... an... coa...

..., and the correctiv... ils (e g , various factors) which have been inten... in the diagram ... effect on plasma conversion activators (as c... decrease to a *greater* extent the activity of "... one-stage clotting assay of Quick [11]) The ... action of coumarin and indanedione anticoagulants, two tests are essential.

Following intravenous or oral administration of vitamin K_1 there is a greater restoration of serum "clotting rate determining factors" than a quantitative increase in prothrombin.

[1] Supported under contract with the Medical Research and Development Board Office of the Surgeon General, Department of the U.S. Army, Washington (D C., U.S.A.).

VITAMIN K_1 vs COUMARIN* ANTICOAGULANTS

*Mechanism** of Antagonistic Action*

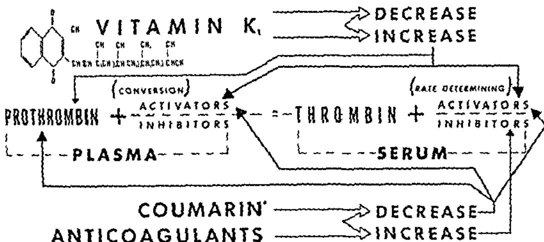


Fig. 1. 3,3'-methylene-bis-(4-hydroxycoumarin), 3,3'-carbethoxymethylene-bis-(4-hydroxycoumarin)-2-phenylindanedione-1,3-dione, 2-diphenyl-acetyl-indane-1,3-dione, 2-methyl-2-methoxy-4-phenyl-5-oxodihydropyrano-(3,2-c)-(1)-benzopyran, 3-(acetonyl-benzyl)-(4-hydroxycoumarin); 3-(1'-phenyl-propyl) (4-hydroxycoumarin)

* Coumarin and indanedione anticoagulants. – ** Based on two-stage and one-stage clotting assays.

Hence, their action is mutually antagonistic. The evidence accumulated reveals that prothrombin as well as *non*-prothrombin components (activators) are reversibly affected in the living organism by these agents. No in vitro effect is manifested

The role of heparin may likewise be introduced into the above pattern. This anticoagulant enhances the inhibitor moiety and blocks the activity of the primary clotting components Heparin exerts its action in vivo and in vitro, and its action is *not* affected by vitamin K_1

Counteractives for coumarin and indanedione anticoagulants

The development of vitamin K_1 has proved of great value to clinical medicine and surgery with regard to hemorrhagic diseases (12) Another important application has been developed, namely, as an indispensable adjunct to coumarin anticoagulant therapy It was claimed originally that an analogue (menadione-2-methyl-1,4-naphthoquinone) was a more potent antihemorrhagic agent than vitamin K_1 (2-methyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone) itself But, when menadione derivatives were used to combat the hemorrhagic diathesis as a complication to coumarin anticoagulants, failure resulted (13, 14, 15, 16, 17, 18).

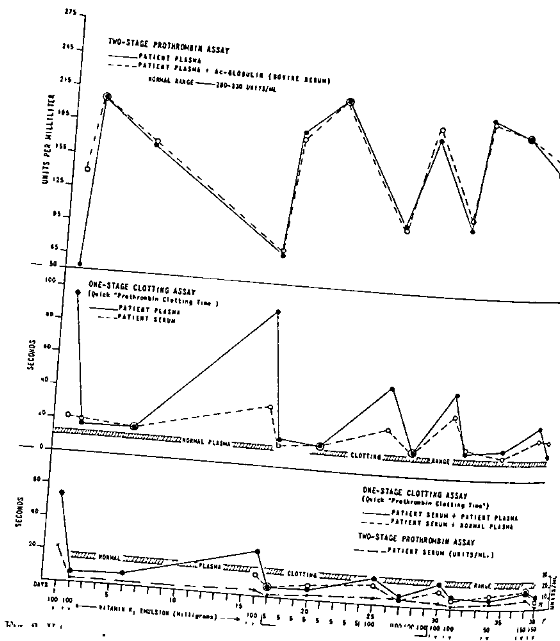
However, vitamin K_1 has proved to be a stronger antagonist to the coumarin compounds than menadione derivatives, as well as having the least toxicity (19) It is less potent as an antihemorrhagic agent by standard chick assay (20)

The antagonistic action of vitamin K_1 is stronger than the anticoagulant action of coumarin compounds Hence, overcorrection of the induced coagulation defect can occur with ensuing hypercoagulability of blood as indicated by refractoriness of the individual to further anticoagulant administration. This situation can be avoided by proper selection both of dosage (21) of the counteractive and of its route of administration

Clinical indications for reversal of the anticoagulant effect

A. Two classes of emergency requiring as rapid reversal as possible of the anticoagulant effect are defined.

Severe gross hemorrhage associated with overdosage or hyperreaction to the anticoagulant. Hence, rapid and complete reversal of the induced anticoagulant effect is essential. Rapid restoration to normal "clotting rate" of plasma in a matter of hours is possible only with intravenous administration of



...ated transitorily with intra... some occasions Vitamin K_1 ... of prothrombin never attained; ... increases prothrombin unitage and serum activators.

...rom the foregoing, it is seen that the overcorrection of the ... (as determined by the ... but the patient becomes refractory ... ment of the "rate determining activat... to be determined by further study. H... any threat of thromboembolism. ... administered during the refractory period to offset

Emergency surgery during therapeutic anticoagulation. Depending upon the extensiveness of the surgical procedure, the therapeutic depression of the blood coagulation system may be conducive to severe hemorrhage. Rapid and complete restoration to normal "clotting rate" of plasma in a matter of hours is possible *only* with intravenous administration of vitamin K_1 emulsion. One hundred milligrams given in a 10 minute period has proved to be invariably effective. The following surgical procedures have been carried out, or emergencies combatted, with no undue blood loss as early as two hours after the intravenous administration of vitamin K_1: dental extraction, abdominal or pelvic exploration and accidental trauma.

Overcorrection for a short period is of no great importance and may be desirable. As in *severe gross hemorrhage* above, heparin may be used to cover the refractory period if necessary.

B. *Two*

Elective

coagulant administration is in order and vitamin K_1 can be given

Overcorrection can be avoided by running clotting assays (Quick "prothrombin clotting time") frequently. Additional counteractant can be given as indicated.

Correction of hyperreaction to coumarin anticoagulants without hemorrhagic complications or to forestall their eventuality. Here, a tempering of the anticoagulant effect is necessary. Overcorrection is undesirable and may be potentially hazardous. Another factor to be considered is the correction of incipient vitamin K_1 deficiency to decrease sensitivity to coumarin anticoagulants. Recommendations for the administration of the counteractive is the same as under *elective surgery during therapeutic anticoagulation.*

C. *The following clinical entity merits special consideration*

Idiopathic hypoprothrombinemia associated with vitamin K_1 deficiency with or without hemorrhagic complication. The study of such a case has been enlightening with regard to the role of vitamin K_1 in the blood clotting process. Data from such a patient are included in this paper (fig. 2). The superior effect of intravenous administration of vitamin K_1 emulsion is graphically presented.

Conclusions

1. In hemorrhage induced by coumarin anticoagulants, intravenously administered vitamin K_1 emulsion corrects the coagulation defect in a matter of hours.

2. Further administration of vitamin K_1 can overcorrect such coagulation defects, since the antagonistic action of vitamin K_1 is stronger than the anticoagulant action of coumarin compounds.

3. Orally administered vitamin K_1 (emulsion or oil) is the most effective agent in correcting coagulation defects induced by idiopathic vitamin K_1 deficiency and in some instances by idiopathic hypoprothrombinemia.

1. *Allen, E. V., Hines, E. A.,* jr., *Kvala, W. F.,* and *Barker, N. W.* Ann. intern. Med. 27, 371 (1947). – 2. *Wise, W. D., Loker, F. F.,* and *Brambel, C. E.* Surg. Gynec. Obstet. 88, 486 (1949). – 3. *Peters, H. R., Guyther, J. R.,* and *Brambel, C. E.* J. Amer. med. Ass. 130, 398 (1946). – 4. *Wright, I. S.* Amer. J. Med. 14, 720 (1953). – 5. *Flaxman, N.* J. Amer. med. Ass. 147, 377 (1951). – 6. *Seegers, W. H.* Harvey Lect. 47, 180 (1951/52). – 7. *Koller, F., Loeliger, A., Duckert, F.,* and *Hu Wang, H.:* Dtsch.

r.,

h

id

d.

Ann. Distr. Columbia 19, 677 (1950). – 14. *Field, J. B., Goldfarb, M. S., Ware, A. G.,* and *Griffith, G. C.* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 81, 678 (1952). – 15. *Miller, R., Harvey, W. P.,* and *Finch, C. A.* New. Engl. J. Med. 242, 211 (1950). – 16. *Van Itallie, T. B., Geyer, R. P.,* and *Stare, F. J.* J. Amer. med. Ass. 147, 1652 (1951). – 17. *Reid, R. A.* Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch. 25, 292 (1951). – 18. *Hanson, H. H., Barker, N. W.,* and *Mann, F. O.* Circulation 4, 844 (1951). – 19. *Molitor, H.,* and *Robinson, H. J.* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 43, 125 (1940). – 20. *Fernholz, E., Ansbacher, S.,* and *MacPhillamy, H. B.:* J. Amer. chem. Soc. 62, 430 (1940). – 21. *Toohey, M.* Brit. med. J. 1954/I, 1020.

Summary. A. In acute hemorrhagic emergency: *Vitamin K_1* (2-methyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone) *emulsion administered intravenously corrects without failure*, in a matter of hours, *the coagulation defect induced by all coumarin anticoagulants. Hence* it decreases fatality from this source. Such is not the case with menadione derivatives and oral administration of vitamin K_1.

B. Vitamin K_1 as emulsion and oil·

1. Greatly increases the safety factor for coumarin anticoagulants.
2. Materially diminishes the undesired hazard of hemorrhage.
3 Diminishes the hazards of the more potent and prolonged acting coumarin anticoagulants.
4 Decreases the possibility of fatality from coumarin anticoagulants.
5. Is conducive to more uniform elected therapeutic anticoagulation levels.

tientherapie und ern
veranderungen bei c
das Vitamin K_1, als .
fung der durch idiop.
Heparinwirkung ist Vitamin K_1 ohne Einfluß

Résumé. En cas d'accident hémorragique aigu, l'émulsion de vitamine K_1 (2-méthyl-phytyl-1,4-naphtoquinone), administrée par voie intraveineuse, peut, en quelques heure corriger un défaut de la coagulation dû aux anticoagulants du type des coumarines. Tel n'e pas le cas avec les dérivés du ménadione ou avec la vitamine K_1 administrée per os.

anticoagulants et d'étendre l'indication de l'emploi des anticoagulants coumariniques, ce qui permet au clinicien de contrôler de façon certaine leur action. Comparée au ménadione et à ses dérivés, la vitamine K_1, en émulsion ou en solution huileuse, administrée per os, pourra beaucoup mieux corriger un défaut de coagulation survenu à la suite d'une insuffisance idiopathique de la vitamine K_1. La vitamine K_1 n'a aucune influence sur l'action de l'héparine.

Experiments on Anticoagulants[1]

(Exhibition)

P. de Nicola

Medical Clinic, University of Pavia, Pavia (Italy) – Director: Prof. P. Introzzi

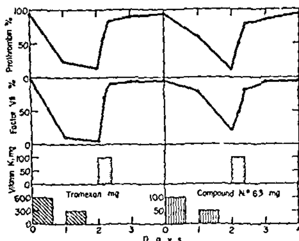


Fig. 1. Vitamin K_1 is able to promptly and completely neutralize the anticoagulant activity of tromexan and of compound 63, as measured by prothrombin and factor VII determinations.

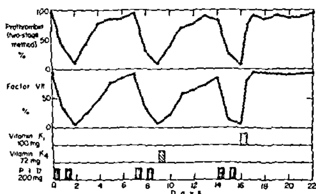


Fig. 2. During the administration of phenylindanedione (P I D), the anticoagulant effect can be counteracted by intravenous vitamin K_1 but not by vitamin K_4. By discontinuing the administration of phenylindanedione there are the same modifications of prothrombin and factor VII as after vitamin K_4

[1] Complete literature in: *De Nicola, P.* La diagnosi dei difetti di coagulazione. Bibliotheca Haematologica, Pavia 1954.

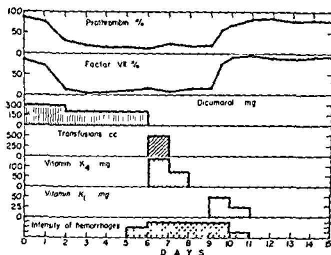


Fig. 3. Hæmorrhagic complications due to dicumarol are not stopped nor low prothrombin and fact VII values are normalized by the administration of vitamin K_4 and fresh blood. Vitamin K_1 is able act on hæmorrhages as well as on the clotting factors.

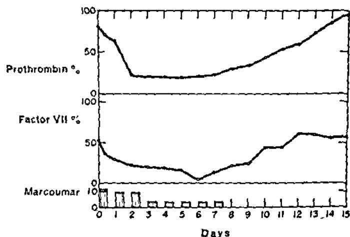


Fig. 4. After the administration of marcoumar there is a rapid drop of prothrombin and factor V values. Return to normal values takes place 7–8 days after discontinuing the anticoagulant.

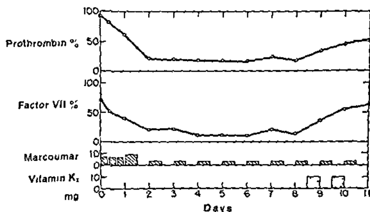


Fig. 5. Increase of prothrombin and factor VII values after the oral administration of vitamin K_1 the course of the anticoagulant effect produced by marcoumar.

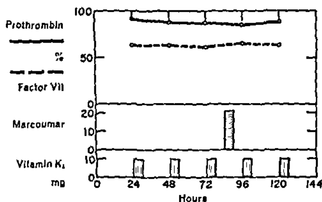


Fig. 6. Administration of marcoumar during treatment with vitamin K_1 has no effect on prothrombin and factor VII.

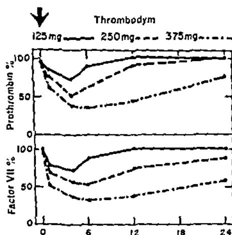


Fig. 7. Prompt action of thrombodym (neodymium derivative) on prothrombin and factor VII. The duration of the anticoagulant effect depends on the administered dosis.

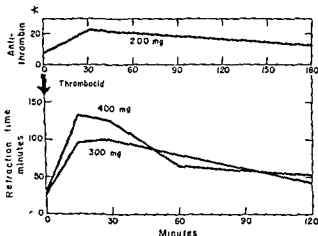


Fig. 8. Anticoagulant effect of heparin-like thrombocid on antithrombin activity and on retraction time (Hirschboeck's method).

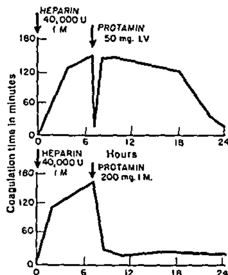


Fig. 9 Intravenously injected protamine sulphate has a transitory effect on the anticoagulant activity of intramuscularly injected heparin. Intramuscular injection of concentrated protamine solutions promptly, completely and consistently neutralizes the anticoagulant effect of intramuscular heparin.

Summary. Experiments on anticoagulants with dicoumarine- and heparin-like activity are presented, with particular reference to 1. marcoumar, compound 63, phenylindanedione, thrombodym, thrombocid, 2. the modifications induced on the various clotting factors, 3. the antagonistic effect of vitamin K_1 and of protamine sulphate respectively.

Zusammenfassung. Es werden Untersuchungen uber Antikoagulantien mit dicumarin und heparinartiger Wirkung beschrieben, mit besonderer Berücksichtigung von 1. Marcoumar, Compound 63, Phenylindandion, Thrombodym, Thrombocid, 2. Veränderungen der Gerinnungsfaktoren, 3. der antagonistischen Wirkung von Vitamin K_1 und Protaminsulfat

Résumé. Expériences sur l'action d'anticoagulants ayant une activité semblable à celle de la dicoumarine et de l'héparine. Communication sur: 1. le marcoumar, compound 63, phénylindanedione, thrombodym, thrombocid; 2. les modifications des facteurs de coagulation, 3. l'action antagoniste de la vitamine K_1 et du sulfate de protamine.

The Ineffectiveness of Salicylate Derivatives in Preventing the Hypoprothrombinemia Induced by Coumarin Derivatives in the Rabbit

E. Gori

Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, University of Milan (Italy)
Director: Prof. E. Trabucchi

able to confirm this finding in the rabbit.

The details of the animal experiments and of the modified one-stage prothrombin assay have already been given in a previous paper (3).

The test was performed in two times on the same animals; at first, the coumarin derivative was administered alone; 7 days later, the salicylate derivative was given by stomach tube simultaneously with the anticoagulant. The results are listed in table 1.

These negative findings are interesting, since they have been obtained with dicumarol as well as ethyl biscoumacetate, which is rapidly metabolized in the rabbit, at a rate almost comparable to that of salicylate derivatives, also they may be hardly explained with the susceptibility of animal species, since in the rabbit, contrarily to the dog, the hypoprothrombinemic activity of salicylate derivatives is easily detectable (4, 5) and ethyl biscoumacetate is metabolized at about the same rate as in the man (6).

Perhaps, it may be suggested that salicylic acid does reduce the response to coumarin derivatives in the dog as well as in the rat, increasing the rate of their metabolic transformation and excretion, in effect it possess a mild diuretic and choleretic activity (7).

Table I

Effects of salicylate derivatives on the hypoprothrombinemia induced by coumarin derivatives in the rabbit (simultaneous oral administration)

No. animals	Coumarin derivatives		Salicylate derivatives		Prothrombin time (sec.)*				
	Drug	mg/kg	Drug	g/kg	Normal	1st day	2nd day	3rd day	4th day
6	Dicumarol	5	–	–	$7,5\pm0,6$	$15,0\pm1,4$	$43,1\pm5,0$	$48,6\pm9,2$	$63,6\pm9,2$
	Dicumarol	5	Sodium acetylsalicylate	1	$7,6\pm0,4$	$17,3\pm2,8$	$41,8\pm15,3$	$60,4\pm10,9$	$66,0\pm17,1$
6	Ethyl biscoumacetate	40	–	–	$8,0\pm0,6$	$15,0\pm0,6$	$11,6\pm1,0$	$9,3\pm1,3$	$10,6\pm1,3$
	Ethyl biscoumacetate	40	Sodium acetylsalicylate	1	$7,6\pm0,7$	$13,8\pm2,2$	$10,7\pm0,9$	$7,0\pm0,6$	–
	Ethyl biscoumacetate	40	Sodium salicylate	1.25	$8,0\pm0$	$16,1\pm1,8$	$19,5\pm4,9$	$10,5\pm1,3$	$9,0\pm0,6$

* Mean $\pm$ S. E on 6 animals.

1. *Link, K. P., Stahman, M. A.*, and *Huebner, C. F.* J. biol. Chem. 138, 513 (1941). – 2. *Field, J. B.* Science 117, 499 (1953). – 3. *Gori, E.* Proc. int. Conf. Thrombosis a. Embolism, Basle 1954, p. 223. – 4. *Jaques, L. B.*, and *Lepp, E.* Proc. Soc. exp. Biol (N.Y.) 66, 178 (1947). – 5. *Field, J. B., Spero, K.*, and *Link, K. P.* Amer. J. Physiol. 159, 40 (1949) – 6. *Burns, J. J., Weiner, M., Simson, G.*, and *Brodie, B. B.* J. Pharmacol. 108, 33 (1953) – 7. *Baloneff, S.* Arch. int Pharmacodyn. 89, 237 (1952)

Summary. The salicylate derivatives are unable to prevent in the rabbit the hypoprothrombinemia induced by dicumarol and by ethyl biscoumacetate.

amines à la dose de 50 mg, tandis que pour les anticoagulants la dose variait selon le cas (tromexan 150–300 mg, marcoumar 12 mg, phénylindanedione 100 mg). Pour la détermination du taux de prothrombine, le sang était prélevé par ponction du cœur. Les prises de sang étaient répétées toutes les 24 heures jusqu'au retour à la normale du taux de la prothrombine. L'activité de la prothrombine était déterminée par la méthode de Quick et calculée en pourcent de la norme selon la formule élaborée par *del Bono* et *Pasero* (5).

On ne peut pas résumer aisément les données obtenues sur plus de 80 expériences. Voici brièvement les conclusions que j'en ai pu tirer:

1. *L'hespéridine, le méthylesculétol, l'esculoside et la d-catéchine ne modifient pas de manière appréciable l'action hypoprothrombinémiante des anticoagulants.* Les petites différences observées dans certains cas peuvent être attribuées à la variabilité de la réponse individuelle à l'anticoagulant.

2. *La rutine*, au contraire, *après l'administration des anticoagulants, a provoqué des modifications assez régulières de la courbe du taux de prothrombine; la chute du taux de prothrombine est plus lente après administration de rutine:* après 24 heures le niveau prothrombinique est notamment plus bas en donnant seulement l'anticoagulant, qu'en donnant l'anticoagulant avec la rutine. Le retour à la norme du taux de prothrombine s'accomplit aussi plus lentement; seulement avec les anticoagulants, après 24–48 heures, on a le début de la phase ascendante de la courbe; en associant la rutine, le taux de prothrombine reste quelquefois inchangé pendant 24 heures ou revient plus lentement vers la norme.

3. *Il n'y a pas de différence significative entre les divers anticoagulants,* sinon qu'avec les anticoagulants à élimination rapide on remarque mieux une petite chute du niveau de prothrombine tandis qu'avec le marcoumar le prolongement de l'action hypoprothrombinémiante est plus évident.

En ce qui concerne l'action exercée par la rutine, on peut présumer qu'il s'agit d'un retard de l'absorption et d'un retard de l'élimination de l'anticoagulant, liés peut-être à l'action de la rutine sur la perméabilité capillaire, avec un mécanisme antihyaluronidasique (*Beiler* et *Martin* [3]).

Je ne pense pas qu'on puisse attribuer à un simple effet de posologie le fait que seule la rutine a présenté ce comportement: la dose des vitamines était égale dans tous les cas et on sait bien que le méthylesculétol, par exemple, agit à doses égales, sinon plus petites, que la rutine. Dans les expériences de *Beiler* et *Martin*, c'est aussi seulement la rutine qui a montré une action antihyaluronidasique. *L'action sur l'absorption et l'élimination des anticoagulants,* en outre, *est indépendante de l'action sur la fragilité capillaire*: dans notre institut depuis une année nous sommes en train de pratiquer la thérapie anticoagulante «protégée», en associant phénylindanedione et méthylesculétol avec de très bons résultats.

Enfin, au sujet de l'application clinique de ces recherches, je peux affirmer qu'on peut employer la rutine comme les autres vitamines du groupe P dans la prophylaxie des hémorragies causées par les anticoagulants. Etant donné que la posologie de ces derniers est réglée par le niveau de prothrombine obtenu, on ne peut pas mettre en évidence les modifications de la courbe prothrombinique dues à la rutine pendant un traitement continu. On peut ainsi expliquer que *Matis* et coll. n'aient pas pu déceler une influence de la rutine sur l'activité des dérivés du dicoumarol.

C'est dans la thérapie des hémorragies dues aux anticoagulants que la rutine doit être, au contraire, remplacée par des autres substances vasoprotectrices. Dans ce cas, en effet,

1. *Badin, J., Mentzer, C., Moreau, C.,* et *Meunier, P.*: C. R. Soc. Biol. (Paris) 144, 871 (1950). – 2. *Balducci, D.*: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 24, 243 (1948). – 3. *Beiler, P. M.*, et *Martin, G. J.*: J. biol. Chem. 171, 507 (1947). – 4. *Clark, W. G.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 69, 97 (1948). – 5. *Del Bono, N.*, et *Pasero, G.*: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 29, 947 (1953). – 6. *Dotti, F.*, et *Leoni, R.*: G. Clin. med. 35, 179 (1954). – 7. *Jurgens, R.*: Int. Z. Vitaminforsch. 19, 342 (1948). – 8. *Koller, F.*, et *Pedrazzini, A.*: Schweiz. med. Wschr. 77, 911 (1947). – 9. *Lévy-Solal, E., Badin, J.*, et *Choukroun, J.*: Gynéc. et Obstét. 50, 1 (1951). – 10. *Levitan* et *Schwager*, cités par *Lenton* ... Med. 241, 780 (1949). – 11. *Magro, G.*, et *Scarlini, F.* ... rtin, G. J., et *Swayne, V.*: Science 109, 202 (1949). – 1 ... – 14. *Matis, P., Funfack, H.* et *Rockstroch, C.*: Sc ... 80, 701 (1950). – 15. *McLean, A. L.*, et *Brambel, C. E.*: Trans. Amer. ophthal. Soc. 44, 194 (1946); Amer. J. Ophthal. 30, 1093 (1947). – 16. *Naghski, J., Copley, M. J.*, et *Couch, J. F.*: Science 105, 125 (1947). – 17. *Neumayr, A.*, et *Schmid, A.*: Schweiz. med. Wschr. 78, 626 (1948). – 18. *Pasero, G.*, et *Vierucci, M.*: Sous presse. – 19. *Prandoni, A.*, et *Wright, I.*: Bull. N.Y. Acad. Med. 18, 433 (1942). – 20. *Schiavina, G. P.*: Minerva ginec. (Torino) 6, 246 (1954). – 21. *Wright, I.*, et *Prandoni* ...

hy ... du dicoumarol (tromexan ... marcoumar) et de la ... dandione (phénylindanedione) ... ... esculoside, méthylesculétol, d-catéchine) n'ont ... aucune influence.

Summary. The author studied ... ulant action, that ... Other vitamines ...

Zusammenfassung. Der Verfasser hat den Einfluß der P-Vitamine auf die Wirkung von Dicumarin- und Indandionderivaten studiert. Rutin verzögert Beginn und Aufhören der gerinnungshemmenden Wirkung. Dieses Verhalten konnte auf verzögerter Resorption und Ausscheidung des Medikamentes beruhen. Die anderen Vitamine hatten keinen Einfluß.

Wirkung von Protamin auf die Blutgerinnung

(Ausstellung)

R. Marbet, A. Studer und A. Wintersteín

Wissenschaftliche Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche & Cie. AG., Basel (Schweiz)

Protamin wirkt in ganz verschiedener Weise auf die einzelnen Phasen der Blutgerinnung ein.

1. Wirkung von Protamin auf die Thromboplastinzeit

Im System Plasma + Thromboplastin + Chlorcalcium wirkt Protamin gerinnungshemmend. Bei dieser Hemmwirkung handelt es sich wohl zur Hauptsache um eine Antithromboplastinwirkung und nicht um eine Inaktivierung anderer Gerinnungsfaktoren. Dies

Verbindungen, speziell Farbstoffe, bei denen die Farbstoffkomponente als Kation vorliegt, z. B. Fuchsin, Methylviolett, Safranin, Methylenblau usw. (Abb. 1).

2. *Wirkung von Protamin auf die Thromboplastinzeit bei Gegenwart von Heparin*

Die durch Heparin verlängerte Thromboplastinzeit wird durch Zusatz von Protamin bekanntlich verkürzt. Mit derjenigen Gewichtsmenge Protamin, welche die 1½fache der Gewichtsmenge des Heparins darstellt, erhält man die kurzeste Gerinnungszeit. Bei Zusatz von mehr Protamin kommt die Antithromboplastinwirkung wieder zum Vorschein, was sich in einer erneuten Verlängerung der Gerinnungszeit ausdrückt (Abb. 2).

Versuche, durch Einsatz verschiedenster Mengen *Protamin eine vollständige Normalisierung* der Gerinnungszeit herbeizuführen, schlugen fehl. Dies ist offenbar darauf zurückzuführen, daß der Protamin-Heparin-Komplex eine gewisse Löslichkeit und damit eine gerinnungshemmende Aktivität besitzt.

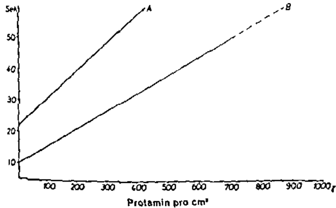


Abb. 1.

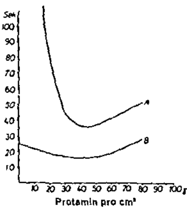


Abb. 2.

Abb. 1. Wirkung von Protamin auf die Thromboplastinzeit. 0,1 cm³ Plasma + 0,1 cm³ Thromboplastin + 0,1 cm³ Protamin in $CaCl_2$ m/40 A = mit Thromboplastinlosung I, Normalzeit 22 Sek.; B = mit Thromboplastinlosung II, Normalzeit 10 Sek.

plastinlosung II, Normalzeit 10 Sek.

3 *Wirkung von Protamin auf die Thrombinzeit*

rung des Fibrinogens. Sicher ist, daß Protamin nicht etwa ein im Plasma vorhandenes Antithrombin neutralisiert, denn man beobachtet die Gerinnungsförderung auch im System von reinem Fibrinogen + Thrombin (Abb. 3).

1. *Badin, J., Mentzer, C., Moreau, C.,* et *Meunier, P.*. C. R. Soc. Biol. (Paris) **144**, 871 (1950). – 2. *Balducci, D.*: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **24**, 243 (1948). – 3. *Beiler, P. M.,* et *Martin, G. J.* J biol. Chem. **171**, 507 (1947). – 4. *Clark, W. G.* Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **69**, 97 (1948). – 5. *Del Bono, N.,* et *Pasero, G.* Boll. Soc. ital. Biol. sper. **29**, 947 (1953). – 6. *Dotti, F.,* et *Leoni, R.*: G. Clin. med. **35**, 179 (1954). – 7. *Jurgens, R.* Int. Z. Vitaminforsch. **19**, 342 (1948). – 8. *Koller, F.,* et *Pedrazzini, A.* Schweiz. med Wschr. **77**, 911 (1947) – 9. *Lévy-Solal, E., Badin, J.,* et *Choukroun, J.*: Gynéc et Obstét. **50**, 1 (1951). – 10. *Levitan* et *Schwager*, cités par *Levitan, B. A.* New Engl. J. Med **241**, 780 (1949). – 11. *Magro, G.,* et *Scarlini, F.* Policlinico (Sez. prat.) **58**, 197 (1951). – 12. *Martin, G. J.,* et *Swayne, V.* Science **109**, 202 (1949). – 13. *Matis, P.* Dtsch. med. Wschr. **74**, 1576 (1949). – 14. *Matis, P., Funfack, H.* et *Rockstrock, C.* Schweiz med. Wschr. **80**, 701 (1950). – 15. *McLean, A L,* et *Brambel, C. E.* Trans Amer. ophthal Soc **44**, 194 (1946), Amer. J. Ophthal. **30**, 109 3 (1947) – 16. *Naghski, J., Copley, M. J.,* et *Couch, J. F.* Science **105**, 125 (1947). – 17. *Neumayr, A.,* et *Schmid, A* Schweiz. med. Wschr. **78**, 626 (1948). – 18. *Pasero, G.,* et *Vierucci, M.*: Sous presse – 19. *Prandoni, A.,* et *Wright, I* Bull. N.Y. Acad. Med. **18**, 433 (1942). – 20. *Schiavina, G. P.*. Minerva ginec. (Torino) **6**, 246 (1954) – 21. *Wright, I*, et *Prandoni, A.* J. Amer. med. Ass. **120**, 1015 (1942)

Résumé. L'auteur a étudié chez le lapin l'influence des vitamines du groupe P sur l'action hypoprothrombinémiante des dérivés du dicoumarol (tromexan, marcoumar) et de l'indanedione (phénylindanedione). La rutine a déterminé un retard du début et de la fin de l'effet anticoagulant, lié peut-être à un retard de l'absorption et de l'élimination du médicament. Les autres vitamines (hespéridine, esculoside, méthylesculétol, d-catéchine) n'ont eu aucune influence.

Summary. The author studied in the rabbit the influence exerted by P vitamin-like

did not show any influence.

Zusammenfassung. Der Verfasser hat den Einfluß der P-Vitamine auf die Wirkung von Dicumarin- und Indandionderivaten studiert Rutin verzogert Beginn und Aufhoren der gerinnungshemmenden Wirkung. Dieses Verhalten konnte auf verzogerter Resorption und Ausscheidung des Medikamentes beruhen Die anderen Vitamine hatten keinen Einfluß.

Wirkung von Protamin auf die Blutgerinnung

(Ausstellung)

R. Marbet, A. Studer und A Wintersteín

Wissenschaftliche Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche & Cie. AG., Basel (Schweiz)

Protamin wirkt in ganz verschiedener Weise auf die einzelnen Phasen der Blutgerinnung ein.

1. Wirkung von Protamin auf die Thromboplastinzeit

Im System Plasma + Thromboplastin + Chlorcalcium wirkt Protamin gerinnungshemmend. Bei dieser Hemmwirkung handelt es sich wohl zur Hauptsache um eine Antithromboplastinwirkung und nicht um eine Inaktivierung anderer Gerinnungsfaktoren. Dies

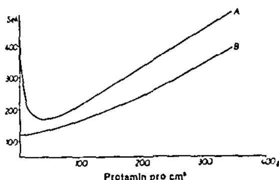


Abb. 5.

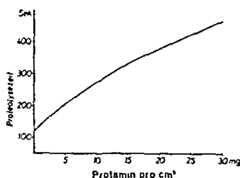


Abb. 6.

Abb. 5. Wirkung von Protamin auf die Rekalzifizierungszeit. 0,5 cm³ frisches Citratblut + 0,5 cm³ $CaCl_2$ m/40. A = 10 γ Heparin pro cm³ $CaCl_2$ m/40; B = ohne Heparin.

Soja-Antitrypsin.

6. Antitrypsinwirkung von Protamin

Protamin besitzt eine geringe, aber deutliche Antitrypsinwirkung, die ungefähr 300mal schwächer ist als diejenige von kristallisiertem Sojabohnen-Antitrypsin (Abb. 6).

Auch auf Fibrinolysin wirkt Protamin schwach hemmend ein. Die Hemmwirkung ist dadurch zu erklären, daß Fibrinolysin mit Protamin eine schwer lösliche Verbindung bildet. Dieser Komplex besitzt noch eine gewisse fibrinolytische Aktivität, die jedoch geringer ist als diejenige des Fibrinolysins.

Trypsin und Fibrinolysin wirken in verschiedener Weise auf Fibrin ein: wirkungsgleiche Dosen der beiden Fermente setzen verschiedene Mengen Aminostickstoff in Freiheit, und zwar wirkt Trypsin diesbezüglich 5mal stärker.

	Auflösung des Gerinnsels
Leerversuch	
1 cm³ Pufferlösung + 1 cm³ Fibrinolysinlösung 1% + 1 cm³ Thrombinlösung 250 NIH/cm³ + 10 cm³ Fibrinogenlösung 2,5 mg/cm³	140–148 Sek.
Versuche mit Protamin	
1 cm³ Protaminlösung 1% + 1 cm³ Fibrinolysinlösung 1% + 1 cm³ Thrombinlösung 250 NIH/cm³ + 10 cm³ Fibrinogenlösung 2,5 mg/cm³	220–230 Sek
2 cm³ suspendiertes Zentrifugat des Protamin-Fibrinolysin-Komplexes + 1 cm³ Thrombinlösung 250 NIH/cm³ + 10 cm³ Fibrinogenlösung 2,5 mg/cm³	250 Sek.
2 cm³ überstehende Lösung des obigen Zentrifugates + 1 cm³ Thrombinlösung 250 NIH/cm³ + 10 cm³ Fibrinogenlösung 2,5 mg/cm³	1320 Sek

Zusammenfassung. Protamin wirkt, je nach dem gewählten System, in verschiedener

Diese beruht auf den antithromboplastischen Eigenschaften des Protamins. Diese Wirkung ist in einer Konzentration von 50 γ pro cm³ einer Lösung von Handelsthromboplastin nachweisbar. Die gleiche Menge Protamin wirkt auch hemmend auf die Gesamtgerinnung (Rekalzifizierungszeit).

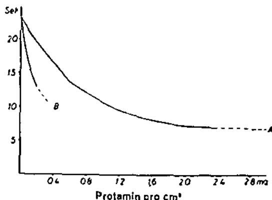


Abb. 3. Wirkung von Protamin auf die Thrombinzeit. A = 0,1 cm³ Plasma + 0,1 cm³ Protamin + 0,1 cm³ Thrombin, B = 0,1 cm³ Fibrinogen + 0,1 cm³ Protamin + 0,1 cm³ Thrombin.

4. *Wirkung von Protamin auf die Thrombinzeit bei Gegenwart von Heparin*

Die durch Zusatz von Heparin verlängerte Thrombinzeit wird mit Protamin erwartungsgemaß verkürzt. Mit uberschussigen Protaminmengen erhält man der Thrombinaktivierung wegen sogar … in allein. Im System Plasma + Heparin + … otamin als Standard die heparinneutralisiere … So haben wir z. B. festgestellt, daß 100 γ Toluidinblau die gleiche Neutralisationswirkung besitzen wie 5 γ Protamin, d. h. Toluidinblau ist ca. 20mal weniger aktiv als Protamin

5. *Wirkung von Protamin auf die Rekalzifizierungszeit*

Wirkung (Abb. 5)

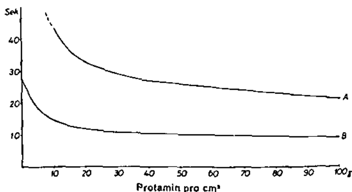


Abb. 4. Wirkung von Protamin auf die Thrombinzeit bei Gegenwart von 10 γ Heparin pro cm³ Plasma. 0,1 cm³ Plasma + 0,1 cm³ Heparin + 0,1 cm³ Protamin + 0,1 cm³ Thrombin. A = Thrombinlosung mit Gerinnungszeit von 23 Sek. (ohne Heparin); B = Thrombinlosung mit Gerinnungszeit von 10 Sek. (ohne Heparin).

Die Heparininaktivierung durch ACTH

F. K. Beller

Frauenklinik der Akademie für medizinische Forschung und Fortbildung der Justus-Liebig-Hochschule Gießen (Deutschland) – Direktor: Prof. H. Roemer

Für das Vorliegen eines direkten Antagonismus zwischen ACTH und Heparin sprechen eine Reihe von Beobachtungen. So die Beobachtungen von *Weissbecker* (1) und *Godlowski* (2), daß durch Heparin der Thorn-Test, d. h. die Eosinophilie nach ACTH, aufgehoben werden kann, und weiter die Untersuchungen von *Muchrko* u. Mitarb. (3), daß bei Bebrütung von defibriniertem menschlichem Blut mit Cortison der Gehalt an Eosinophilen abnimmt. Auch hier unterdrückt der Zusatz von Heparin diesen Effekt.

Wir selbst haben uns mit dem Problem von der gerinnungsphysiologischen Seite her beschäftigt und konnten in thrombelastographischen Untersuchungen zeigen, daß die Heparinwirkung durch ACTH-Präparate gehemmt wird (4, 5), ebenso wie dies *Kohler* u. Mitarb. (7) mit der Thrombinzeitmethode sahen. Da wir diese Heparininaktivierung nur bei ACTH, nicht aber bei anderen glandotropen Hormonen beobachteten, nahmen wir zunächst einen spezifischen Antagonismus zwischen Heparin und ACTH an und stellten uns diesen in der Weise vor, daß ein Überschuß an ACTH den Heparinblutspiegel senkt und anderseits ein Überschuß von Heparin ACTH bremst. Damit hätte sich die vorwiegend im amerikanischen Schrifttum angeführte vermehrte Thromboemboliérate nach ACTH und Cortison erklären lassen (8, 9, 10).

Auf die Aufhebung des Thorn-Testes durch Heparin in analogen Versuchen zu *Weissbecker* werden wir zusammen mit *H. Wagner* noch an anderer Stelle eingehen, ebenso wie auf Gerinnungsuntersuchungen mit ACTH und Cortison.

ar

di

Menge ACTH enthielten. Dabei ergab sich, daß ein hochgereinigtes Präparat mit 16 E/mg keine, dagegen ein Pr

weisbaren Menge von

ruft. Den endgültigen

corticotropen Hormons ist, konnten wir dadurch führen, daß das ACTH aus Handelspräparaten, *welche deutlich Heparin inaktivieren, entfernt und der Rest erneut auf die* Heparinwirksamkeit untersucht wurde. Die Restmenge enthielt, im biologischen Versuch nachweisbar, zwar kein ACTH mehr, sie inaktivierte aber Heparin (siehe auch 6).

Damit war eindeutig bewiesen, daß es sich bei der Heparininaktivierung durch ACTH-Präparate nicht um eine spezifische Wirkung von ACTH handelte, sondern daß diese Eigenschaft von einer Begleitsubstanz hervorgerufen wurde, deren Gehalt in den Handelspräparaten abhängig vom Extraktionsverfahren ist.

Nach den Veröffentlichungen von *Beiglböck, Hoff* und *Clotten* (13), die eine Abschwachung

tion sahen, und von *Cervini* (14) sowie

ACTH bzw. einem Stress beobachteten,

leitsubstanz um einen spezifischen hypo-

[1] N. V. Organon, Oss.

Zusammenfassung. Es wird über weitere Untersuchungen zu der Frage eines direkten Antagonismus ACTH/Heparin berichtet. Dabei gelang der Nachweis, daß die Inaktivierung von Heparin durch ACTH-Präparate nicht durch ACTH selbst hervorgerufen wird. Der heparininaktivierende Stoff konnte vom ACTH getrennt werden. Es handelt sich um ein Protein, das von uns vorläufig als Substanz «M» bezeichnet wurde und sich auch in anderen Organen, so z. B. dem Pancreas, nachweisen ließ. Diese Substanz ist aktiver als Protamin. Ebenso wie andere basische Heparinantidoten erregt es den isolierten Meerschweinchenuterus und zeigt Eigenschaften, die es von anderen Antidoten des Heparins unterscheiden. Da auch durch Heparin die ACTH-Aktivität nicht signifikant gehemmt werden konnte, wird ein direkter Antagonismus Heparin/ACTH abgelehnt. Nicht berührt hiervon wird die Möglichkeit einer Beziehung zwischen Gerinnung und Nebennierenrindensystem.

Résumé. La question d'un antagonisme direct entre l'ACTH et l'héparine a fait l'objet de nouveaux examens. La preuve fut ainsi obtenue que l'inactivation de l'héparine par des préparations d'ACTH, n'est pas due à l'ACTH. La substance héparino-inhibitante a pu être séparée de l'ACTH. Il s'agit d'une protéine qui a été nommée provisoirement substance «M» et dont on a également retrouvé la présence dans d'autres organes, comme par exemple dans le pancréas. Cette substance est plus active que la protamine. Comme d'autres antidotes basiques de l'héparine, elle excite l'utérus isolé du cobaye et montre des propriétés qui la distinguent d'autres antidotes de l'héparine. Comme il ne fut pas possible non plus d'entraver notablement l'activité de l'ACTH par l'héparine, on repoussa l'idée d'antagonisme direct entre l'ACTH et l'héparine. Ceci ne touche pas à la possibilité d'une relation entre la coagulation et le système cortico-surrénal.

Summary. Report on further investigations on the question of a direct antagonism ACTH/heparin. It was possible to prove that the inhibition of heparin by ACTH preparations is not due to ACTH. The heparin inhibiting factor has been separated from the ACTH. It is a protein, which meanwhile has been called substance "M" and which was detected also in other organs, e g in the pancreas. This substance is more active than protamin. As other basic heparin antidotes, it excites the isolated uterus of the guinea-pig and shows particula-

system.

physären Effekt handelt. W

... und zeigte bei Zusatz zu Norm... von Plasma innerhalb einer Viertelstun...
Protamin oder ...

... Stoff einem normalen Plasma zusetzt. ... reproduzieren läßt. Dieselbe Kurve entst...

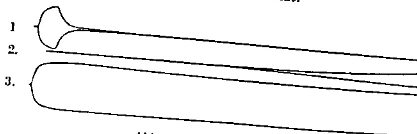


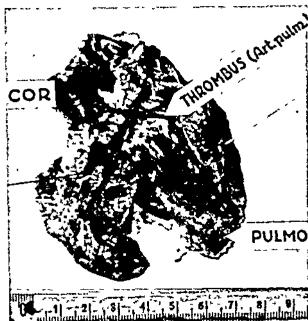
Abb. 1. Thrombelastogramme:
1. 1,0 ml Plasma + 1 E Heparin + 0,1 ml = 0,01 mg Substanz.
2. 1,0 ml Plasma + 1 E Heparin + 0,1 ml Puffer pH 7,6.
3. 1,0 ml Plasma + 0,2 ml Puffer pH 7,6.

Es wird zuerst das H...

als ...
in ... Heparin gelöst und im biologischen Versuch nach ... Veranlassung *Homan* ein reines ACTH-Präparat
ACTH-Aktivität durch Hep... *Sayers* ... Verminderung der
... it anderen Unter...
... ur heparinisiertes
... dieser Ablehnung wird ... ACTH nicht bestehen kan... daß ein direkter

... Form nicht zulassen.

1. *Weissbecker* und *Schroter* Acta endocr (Kbh) 15, 66 (1954). – 2. *Godlowski, Z. Z.* Brit. med J 47, 11, 854 (1951). – 3 *Muehrke, Lewis, Peters* und *Kark:* Amer. J Med. 14, 4, 529 (1953). – 4 *Beller, F. K..* Arztl. Wschr. 9, 20 (1954) – 5 *Beller, F. K.* Arztl. Forsch. 6, I/243 (1954). – 6. *Beller, F. K* Klin. Wschr. 1954, 798. – 7 *Kohler, Loll* und *Schroder* Klin. Wschr. 1953, 616. – 8. *Coste, Colonicht, Piquet, Delbaere* und *Laurant.* Rev. Rhum. 18, 181 (1951) – 9. *Vosgriff, St. W.* J. Amer. med. Ass 147, 924 (1951). – 10. *Janbon, Bertrand, Salvaing* und *Labange* Presse méd. ... – 11. *Beller* und *Wagner, H.* In Vorbereitung ... – 13. *Berglbock, Hoff* und *Clotten:* Zur ... 14. *Cerini, Cerimele* und *Lucca* · Policlin ... (1953). – 16. *Beller* und *Krauss, W.:* In ... Physiol., Saarbrucken 1953.



arterien verhindert. Der Frischmuskelextrakt behält seine Wirkung jedoch nur 30 Min. und schwankt in der Aktivität, so daß größere Reihenuntersuchungen und quantitative Aussagen nicht möglich sind. *Dyckerhoff* u. Mitarb haben dann aus dem Frischmuskel das sogenannte Myotoxin isoliert, ein kochfestes Eiweiß, das viel Adenosintriphosphorsäure enthält (4) und das allein blutdrucksenkend, also depressorisch und nicht gerinnungsfördernd, wirkt. Erst in Kombination mit der entsprechenden Menge Thrombokinase kommt eine letale Thromboembolie in vivo zustande In den Jahren nach dem Kriege haben wir nun das Verfahren so weiterentwickelt, daß, ausgehend von den Trockenpräparaten Myotoxin und Thrombokinase, die Hauptwirkungen des Frischmuskelextraktes jederzeit reproduziert werden konnen, wobei pro kg Versuchstier dosiert wird. Dabei wird eine unterschwellige, also nicht-letale Dosis Myotoxin mit einer nicht-letalen Dosis Thrombokinase kombiniert, so daß bei 100% der Kontrollen bei Einhaltung einer Injektionsgeschwindigkeit von 20–25 Sek. eine todliche Thromboembolie auftritt (s. Abb). In letzter Zeit hat sich hierbei das Thromboplastin «Roche», von dem man je nach Charge ca. 0,2–0,5 cm^3/kg benötigt, gut bewährt

In diesem Thromboembolie-Modellversuch werden also zwei der drei Hauptfaktoren, die fur die intravasale Gerinnselbildung verantwortlich gemacht werden, nämlich die Blutstromung und das Gerinnungssystem, so weit verändert, daß es zur Thromboembolie kommt Hierin besteht unseres Erachtens einer der Vorzuge der Methode z. B. gegenüber der Verwendung von Thrombokinase allein Weiterhin werden 100% der Kontrollen als positiv, d. h. mit letaler Thromboembolie vorausgesetzt bzw. parallel gefuhrt, was z. B bei der Methode von *Dietrich* (5) nicht moglich ist. Schließlich sind beliebig lange Versuchsreihen jederzeit reproduzierbar. Dadurch werden Reihenuntersuchungen am gleichen Tage zur Ausschaltung von Witterungsfaktoren und Ahnlichem und der Vergleich verschiedener Präparate moglich. Es konnen quantitative Aussagen gemacht werden, wie sie mit anderen Methoden unseres Wissens nicht erreichbar waren

Wir haben nun mit diesem Myotoxin-Thrombokinase-Test eine Reihe der in Deutschland gebräuchlichsten Antikoagulantien vom Typ des Heparins, der Heparinoide, des Dicuma-

Die tierexperimentelle Prüfung thromboembolieverhütender Mittel mit dem Myotoxin-Thrombokinase-Test (MTT)

N. Goossens
Medizinische Poliklinik der Universität Munchen – Direktor. Prof. Seitz

Thrombokinase ein mächtiges Anticoagulans! Injiziert man einem Kaninchen als Erstinjektion eine nicht-letale Dosis Thrombokinase innerhalb 20 Sek., z. B. 0,5 cm^3/kg Thromboplastin «Roche», und läßt man nun nach 15 Min. eine weitere, zweite Injektion in einer als Erstinjektion absolut todlichen Dosis von 1,4 cm^3/kg folgen, so passiert gar nichts. Durch die Erstinjektion war eine so starke Gerinnungshemmung zusammen mit den Gegenregulationen des Organismus entstanden, daß die sonst letale zweite Thromboplastininjektion

des Organismus, gerinnungszeitverkurzend. Die sogenannte negative Nachschwankung kann erhebliche und langdauernde Ausmaße erreichen und zu erhohter Thromboemboliebereitschaft führen. Je brusker der Eingriff ins Gerinnungssystem, desto starker die Gegenregulation. In der Nichtbeachtung dieser Tatsache liegen meines Erachtens die Ursachen für manche Mißerfolge von Antikoagulantientherapie.

Ich habe diese beiden Beispiele herausgestellt, um Ihnen die Moglichkeiten des Organismus zu zeigen und als Begrundung fur die Forderung: Antikoagulantientherapie ohne Kontrolle der Wirkung und des Gerinnungspotentials kann nicht nur unwirksam, sondern sogar gefahrlich sein durch zeitweise Erhöhung der Thromboemboliebereitschaft. Bei der Anwendung von Heparin wird von einem Teil der Autoren eine zweifache Verlangerung

Da die Frage nach dem Ausmaß der therapeutisch notigen Gerinnungshemmung nicht entschieden ist und andererseits auch in vitro verschiedene Antikoagulantientypen unmittelbar kaum verglichen werden konne
gesucht, die durch Erzeugung einer experim
geben konnte. Wir waren auf dieses Problem
gestoßen, von denen wir zusammen mit dem Biochemiker *Dyckerhoff* (1) besonders das Neodymacetat zu thromboseprophylaktischen Zwecken empfahlen und 1938/39 (2) nach
ausge
viele
Versu
und
den K

weiteren 15 Min. als zweite Injektion das Dreifache, d. h. eine absolut tödliche Dosis, vertragen wird. b) Nach Heparininjektion kann es durch Gegenregulation zu erheblicher Gerinnungszeitverkürzung und damit erhöhter Thromboemboliebereitschaft kommen. Daher die Forderung: Keine Antikoagulantientherapie ohne Kontrolle der Wirkung.

2. Es wird eine biologische Methode beschrieben, die qualitative und quantitative Prüfung thromboembolieverhütender Substanzen gestattet. Das Prinzip beruht auf der Kombination eines hämodynamischen (Myotoxin) und eines gerinnungsfördernden (Thrombokinase) Faktors. Dadurch werden zwei der für die Thrombogenese wesentlichen Ursachen erfaßt. Ausgehend von haltbaren Präparaten wird exakte Dosierung und vergleichende Reihenuntersuchung möglich.

3. Die Ergebnisse mit dem Myotoxin-Thrombokinase-Test an Heparin, Heparinoid, Depotpräparat, dem vom Verfasser zusammen mit *Dyckerhoff* 1936–1939 experimentell und klinisch untersuchten Neodymacetat, Dicumarolderivat, Roßkastanienextrakt und einer percutan anzuwendenden Salbe werden geschildert.

Résumé. Après une courte discussion concernant les procédés actuels de production expérimentale d'un foyer de coagulation intravasculaire, l'auteur décrit la méthode biologique qu'il a créée, méthode qui permet l'examen qualitatif et quantitatif de substances prévenant la thromboembolie. Le principe repose sur la combinaison d'un facteur hémodynamique (myotoxine) et d'un facteur favorisant la coagulation (thrombokinase). Ce faisant, il a utilisé deux des éléments essentiels de la thrombogénèse. Partant de préparations séchées, stables, l'auteur put procéder à un dosage exact et à une expérimentation en série comparative.

Il décrit les résultats obtenus par le test myotoxine-thrombokinase sur l'héparine, les héparinoïdes, les préparations de dépôt, les composés du néodyme, les dérivés du dicoumarol, l'extrait de châtaigne et une préparation percutanée.

Summary. After a short review of methods used until now to induce intravascular coagulation follows the description of a biological method developed by the author which allows a qualitative and a quantitative evaluation of thrombo-embolism inhibiting agents. The principle of the method is based on the combination of a hæmodynamic (myotoxine) and a coagulation inducing (thrombokinase) factor, including therefore two essential causes of thrombogenesis. Starting from stable dry substances an exact dosage is ensured and comparative serial studies are made possible.

The results with MTT on heparin, heparinoids, depository preparations, neodym compounds, dicoumarol derivates, horse-chestnut extracts and a percutaneous product are presented.

rols und der seltenen Erden getestet. Außerdem wurden Präparate untersucht, denen antithrombotische Wirkungen zugeschrieben werden, ohne daß steuerbare deutliche Gerinnungshemmung vorhanden ist. Vergleicht man zwei der bekanntesten Heparine, so zeigt sich, daß bei Ausführung des MTT 30 Min. nach der Injektion von 5 mg/kg beide Heparine thromboembolieverhütend wirken. Um denselben Schutz zu erreichen, benötigt man vom Heparinoid etwa das 6fache, also 25–30 mg/kg. Verwendet man Depot-Heparin, so schützen 20 mg/kg eines Schweizer Präparates 2–3 Std., 30 mg/kg 4–5 Std., während 40 mg/kg bis zu 17 Std. Thromboemboliescbutz gewähren. Führt man parallel Gerinnungszeitbestimmungen durch, so zeigt sich, daß durchschnittlich eine Verlängerung der Rekalzifizierungszeit auf 500%, bezogen auf den Ausgangswert vor der Heparinanwendung, erforderlich ist. Mit anderen Worten: die Gerinnungszeit muß auf das 5fache verlängert werden. Von dem von *Dyckerhoff* und *Goossens* (2) inaugurierten Neodymacetat benötigt man 5 mg/kg, um die Thromboembolie zu verhüten. Es darf angenommen werden, daß das von *Vincle* (6) empfohlene Neodym-Sulfoisonikotinat sich ähnlich verhält.

Bei einem neuen, zu Versuchszwecken auch intravenös injizierbaren Dicumarolabkömmling (Nitrophenyl-acetyl-äthyl-4-oxycumarin) trat der Thromboembolieschutz nach informativen Untersuchungen bei einer Prothrombinaktivität von ca. 10–15% auf.

Ein intravenös injizierbarer Roßkastanienextrakt ergab einen Thromboembolieschutz in etwa 25% bei 52 Versuchstieren. Um zu klären, ob dieser geringe, aber deutliche Schutz über sogenannte reaktive Heparinämie oder ähnliches zustande käme, wurden allein nicht-thromboembolieverhütende Dosen Heparin dazu gegeben. Dieser Versuch einer Ergänzung

[illegible]

eignet, sind wir im Begriffe zu untersuchen.

Die Prüfung einer Salbe, die percutan antikoagulamisch durch Heparin oder ähnliche Stoffe wirksam werden soll, zeigte keinerlei Schutzwirkung, auch bei der Ergänzung durch unterschwellige Dosen intravenösen Heparins nicht.

Der MTT bestätigt und ergänzt demnach experimentell die klinische Erfahrung, andererseits gestattet er, die besser nicht mit Antikoagulantientherapie in Zusammenhang zu bringenden Präparate, von den, ich möchte sagen, echten oder, wie *Marx* (7) vorschlägt, Antithrombotica erster Ordnung, zu trennen. Er gestattet für das Versuchstier Kaninchen vergleichende quantitative Aussagen, die sowohl bezüglich der therapeutisch nötigen Gerinnungs-

[illegible]

rinnungssystem beeinflußt, glauben wir, daß sie brauchbar ist, um wertvolle qualitative und quantitative Aufschlüsse über thromboembolieverhütende Mittel zu geben, die für die Klinik und Praxis von Bedeutung sind.

1. *Dyckerhoff, H.*, *v. Behm, W.*, *Goossens, N.*, und *Miehler, H.* Biochem. Z. 288, 271 (1936). – 2. *Dyckerhoff, H.*, und *Goossens, N*: Z. ges. exp. Med. 106, 181 (1939). – 3. *Lenggenhager, K.*: Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 44, 175 (1935/37). – 4. *Green, H. N.* Lancet 1943, 143, *Bielschowsky* und *Green, H. N.*: Lancet 1943, 153. – 5. *Dietrich, A.* Virchows Arch. path. Anat. 307, 281 (1941). – 6. *Vincke, E.*, und *Sucker, E.*. Klin. Wschr. 28, 74 (1950). – 7. *Marx, R.* Regensb. Jb. ärztl. Fortbild. 1952, 280.

Zusammenfassung. 1. Die starken Reaktionen und besonders Gegenregulationen des Organismus auf brüske Eingriffe in das Gerinnungssystem werden an zwei Beispielen demonstriert: a) Auf i.v. Injektion einer nicht-letalen Dosis Thromboplastin (0,5 cm^3/kg) innerhalb 20 Sek. erfolgt beim Kaninchen eine so starke Gerinnungshemmung, daß nach

4. Ermittlung des Schwellenwertes für die Kombination: Myotoxin+Thrombokinase (MT), d. h. daß mindestens 50% der Kontrollen positiv sind (LD 50).

5. Erhöhung der Myotoxindosis um ca. 20% aus Sicherheitsgründen zur Ausschaltung biologischer Differenzen des Tiermaterials und zur Erreichung einer Thromboembolie bei 100% der Kontrollen (LD 100).

6. Kontrollen mindestens vor und nach jedem Test, bei längeren Versuchsreihen auch Zwischenkontrollen!

7. Autoptische Kontrolle der letalen Thromboembolie wenige Minuten nach dem Exitus.

8. Durchführung des MTT mit der in den Vorversuchen ermittelten Dosis nach vorheriger Anwendung des thromboemboliеverhütenden Testpräparates

Tabelle 1

Was erfaßt der MTT?

Testung thromboemboliеverhütender Mittel

Qualitativ	Quantitativ
1. Gerinnungshemmer	1. Wirkungsstärke
2. Kreislaufwirksame Antithrombotica (evtl. auch solche II. Ordnung nach *Marx*)	2. Wirkungsdauer
	3. Dosierung
	4. Beziehungen zwischen Thromboemboliеschutz und In-vitro-Testen

Reihenuntersuchungen: Vergleiche verschiedener Präparate

Ergebnisse mit M[illegible]

Nr.	Getestetes Präparat	Zeit nach Injektion	Dosis pro kg	[illegible] in %
1	Heparin A	30 Min	5 mg	100
2	Heparin B	30 Min.	5 mg	100
3	Heparinoid	30 Min.	30 mg	100
4	Neodymacetat (Dyckerhoff-Goossens)	30 Min.	5 mg	100
5	Depot-Heparin . .	3 Std.	20 mg	100
	Depot-Heparin .	5 Std	30 mg	100
	Depot-Heparin	15 Std.	40 mg	100
6	Depot-Heparinoid .			100
7	Nitrophenyl-acetyl-äthyl-4-oxy-cumarin . .	78 Std	20 mg	100
8	Roßkastanienextrakt i.v.	30 Min	0,5 cm³	25
	Roßkastanienextrakt i.v.	2 Std	0,5 cm³	25
9	Gerinnungshemmerhaltige Salbe	diverse	1 g	0

Zusammenfassung. Prinzip: [illegible] [u]nterschwelliger Dosen einer depressorisch wirksamen Substan[z] [illegible] plastin) wird bei intravenoser Injektion eine letale Thrombo[illegible] hervorgerufen. Die TE kann durch Antikoagulantien verhutet werden. Exakte [illegible]g der Versuchsreihen durch stabiles Ausgangsmaterial und Dosierung pro kg Versuchstier gewahrleistet Hierdurch quantitative Ergebnisse moglich, um so mehr, als 100% der Kontrollen mit letaler TE Vorbedingung sind.

Der Myotoxin-Thrombokinase-Test (MTT) zur tierexperimentellen Prüfung thromboembolieverhütender Mittel

(Ausstellung)

N. Goossens, München (Deutschland)

I. Herstellung des Trockenmuskels

Einem durch Genickschlag getöteten Kaninchen wird sofort die Rücken- und Beinmuskulatur entnommen, durch den Fleischwolf getrieben und anschließend in die 5–7fache Acetonmenge aufgenommen. Bis zur Aufnahme des Muskels in das Aceton sollen nicht mehr als 10 Minuten vergangen sein. Man knetet sorgfältig einige Minuten mit Aceton durch, entfernt dieses durch ein Haarsieb, wiederholt den gleichen Vorgang noch 2mal mit Aceton und darauf 2mal mit Äther. Auf Filterpapier ausgebreitet, trocknen die ätherfeuchten Muskelfasern rasch bei Zimmertemperatur. 100 g Feuchtmuskelbrei ergeben ungefähr 20 g Trockenmuskel. Dieser kann beliebig lang unter Luftabschluß aufbewahrt werden.

II. Darstellung des Myotoxins

(nach der Vorschrift von *Dyckerhoff, Schorcher* und *Torres* [1] in der Modifikation nach *Goossens* [2])

100 g Trockenmuskel werden 7 Minuten lang bei Zimmertemperatur mit 500 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung geschüttelt. Nach Abpressen des Breies durch ein Koliertuch wird filtriert (der Rückstand enthält noch etwas Myotoxin, welches man durch Auskochen gewinnen kann). Das Filtrat wird 6–8 Minuten auf der Flamme gekocht, abgekühlt und dann vom denaturierten Eiweiß abfiltriert. Man erhält 280–300 cm^3 einer klaren Lösung, von der 5–7 cm^3/kg Kaninchen tödlich wirken. Man fällt nun mit dem dreifachen Volumen Methylalkohol und wäscht in der Zentrifuge 1mal mit Methylalkohol, 2mal mit Aceton und danach 2mal mit Äther. Die Präparate verlieren den Äther bei Zimmertemperatur schnell. Man erhält 1,3–1,5 g eines nicht ganz löslichen Trockenpräparates, welches trocken unbeschränkt haltbar ist. 100 mg/kg töten Kaninchen.

Man bringt nun 75 cm^3 physiologische Kochsalzlösung zum Sieden und trägt 1,5 g des Präparates in die kochende Lösung ein. Man kocht 3 Minuten, kühlt und zentrifugiert vom Ungelösten ab. Die klare Lösung wird, wie oben beschrieben, mit Methylalkohol gefällt und mit Methylalkohol, Aceton und Äther gewaschen. Man erhält etwa 1 g Myotoxinpräparat. Das Präparat ist leicht in Wasser löslich und kochbeständig. Das so hergestellte Präparat ist sehr hygroskopisch und deshalb nicht unbegrenzt haltbar. Man gibt es deshalb am besten 2–3 Tage in einen gut evakuierten Exsikkator und schmilzt es anschließend in größeren Portionen ein, wenn möglich im Vakuum. Dabei soll sich möglichst wenig Luftraum über der Substanz befinden. Durch diese bessere Trocknung bleibt das Myotoxin beständiger. Benötigte Mengen sind am Tage der Herstellung der Myotoxinlösung abzuwägen, wobei allzu langer Luftzutritt zu vermeiden ist. Feuchtes Myotoxin oder Myotoxinlösung ist ebenso wie Frischmuskelextrakt (Frühgift) unbeständig und inaktiviert sehr rasch.

Die auf solche Weise dargestellten Myotoxinpräparate können sich hinsichtlich ihrer Toxizität unterscheiden. Vermutlich spielt die Qualität des Ausgangsmaterials Trockenmuskel dabei eine Rolle. Es ist denkbar, daß mehrere Monate – oder Jahre – alter Trockenmuskel weniger aktive Extrakte ergibt.

III. Versuchsanordnung des MTT

1. Feststellung der letalen Myotoxindosis (LD 100 = z. B. 30 mg/kg).
2. Feststellung der letalen Thrombokinasedosis
3. Testung der Myotoxin-Thrombokinase-Kombination
   a) Fixierung der *Thrombokinasemenge auf ca. 60% der letalen Dosis* (Thromboplastin »Roche« z. B. 0,5 cm^3/kg bei LD 0,8 cm^3/kg); cave Chargendifferenzen!
   b) Feststellung der letalen Myotoxinmenge bei fixierter Thrombokinasemenge durch Variierung der Myotoxindosis innerhalb des Gemisches, ausgehend von ca. 25% der letalen Dosis.

III. Pathogenese und Pathophysiologie der Thrombose
Pathogénèse et pathophysiologie de la thrombose
Pathogenesis and Pathophysiology of Thrombosis

1. ALLGEMEINES – THÈMES DIVERS – GENERAL

Methods for the Study of the Formation of Thrombi in vivo

M. H. Knisely and Louise Warner

Medical College of the State of South Carolina, Charleston (U.S.A.)

As hydraulic engineering developed, it could be predicted that the physical or mechanical behaviour of this complex fluid in the vessels of the body where it was exposed to a wide gradient of pressures, and caused to flow with differing speeds through vessels some of whose diameters were measured in centimeters, while others were measured in millimeters or micra, would offer a rational explanation for at least some part of the phenomena of thrombus formation. There was, of course, ample clinical evidence that gravity and the position of the body was at least in some certain cases related to thrombus formation. The hemodynamic situations created by branching vessels did not escape the keen observation of the *Cohnheims*, *Eberths* and *Schimmelbusches* and the *Zahns* Their fertile minds early recognized the possible effects of the eddies and backflows which exist in the living circulation. As

Aschoff and *Rehbock* watched their mixture of sawdust and water flowing through the varied sand-

... should have been the result of an unusual example of the way in which science transcends the barriers of language and cultures.

... or morphologic study of

... materials. This under-

... and the studies of

... made it possible to

... . True, only those things

... for the first time it was

Summary. Principle: By combination of a single subliminal dose of a substance with a depressive action (myotoxine) together with a coagulation activating substance (thromboplastin) a lethal thromboembolism (TE, pulmonary embolism) is induced by intravenous injection. The TE may be inhibited by anticoagulants. An exact adjustment of the test series is secured by a stable basic material and a dosage pro kg of animal. Quantitative results can be given as a TE-mortality of 100% of the control animals is achieved.

Résumé. Principe: Grâce à la combinaison de doses subliminales d'un agent dépresseur puissant (myotoxine) et d'une substance favorisant la coagulation (thromboplastine), on provoque, par injection intraveineuse, une thromboembolie létale (TE, embolie pulmonaire). Les anticoagulants peuvent empêcher la TE. La constance du matériel expérimental et un dosage fixe par kg de poids d'animal garantissent l'exactitude des séries d'essais. Il est donc possible d'apprécier les résultats quantitativement, d'autant plus que le taux de la mortalité des témoins s'est élevée à 100%.

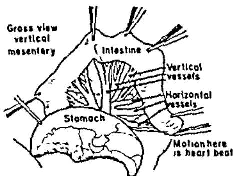


Fig. 1.

board upon which the anesthetized frog lay. The motion pictures were all made with a hollow fused quartz rod on one side of the vertically suspended mesentery and the binocular bi-objective micros-

still pictures were made with a $^1/_{2000}$ second flash. The essential point is that the preparation was vertical and the microscope horizontal, and the top and bottom of the horizontal vessels are unmistakable.

The exposed viscera were continuously irrigated with frog Ringer's solution from the tip of the hollow fused quartz rod and at least one other source. The frog's skin was irrigated with unchlorinated tap water to prevent drying and to remove the Ringer's solution from the frog's skin. No attempt to control the temperature was made.

The first experiment is an acute one. It was designed to impost an additional burden on the circulation under conditions where an anemia was present. The frog was selected as the experimental animal for this as well as our other experiments, because they are easy to work with, the red cells are large, intravascular agglutination is less easy to produce, and previous experience has indicated that the frog is a good model system from which to learn what to look for in mammals.

The pins to suspend the mesentery vertically were sufficient trauma to cause mild circulatory changes as checked by the 11 criterion of *Knisely* et al. Some few red cells stuck together, and in the gut wall the smallest vessels were plugged. Usually the blood flow in the mesenteric vessels was normal, and minimal if any changes occurred in the vessel walls for about 1 hour.

The preparation at this point shows little change from the normal physiological situation other than the alterations in flow rates in the mesenteric vessels produced by the increased effect of gravity on the venous return and the depression of heart activity by the urethane anesthesia, specifically selected for the experiment because it has a cardiac depressant activity. With the specimen under observation, hemorrhage of varying degrees is produced. When the animal is bled intermittently and only small quantities of blood are lost at each bleeding, the first one or two bleedings produce no observable "settling". When bleedings are repeated at 5 to 15 minute intervals the density of red cells in vessels of the circulatory fields under observation is obviously decreased and some arterial vessels show contraction. Venules and large veins show no significant change in size. The red cells in the venous circulation remain discrete, are farther apart and it is obvious that sufficient hemodilution has occurred to produce what is in essence an anemia Shortly, the red cells begin to settle out in various portions of the venous circulation. At points of stasis, they tend to accumulate on the bottom of the venular wall. Where the direction of flow of a vein or venule is against gravity, as in the ascending arm of a venous arch, settling will be pronounced in the ascend-

possible to continuously record, and perhaps even more important, measure in space and time a sequence of events in such a way that one might study and restudy them, until all the information about physical behaviour of the materials in question that could be answered by looking at them had been gained.

iad frustrated
ght of photo-
tions of heat,

With the invention of incandescent light sources, many innovations and improvements in supplying light to tissues and microscopes resulted. *Basler* and *Barta* were pioneers in light conduction through glass to a point in dense tissue. However, it was not until a young American scientist, *Knisely*, came to *Krogh's* laboratory in Copenhagen in 1938 that the happy circumstances which made possible the observations that are the subject of this paper occurred. *Knisely's* appearance in *Krogh's* laboratory was at once the result of gathering war clouds in Europe, which made it highly desirable from *Krogh's* viewpoint that some young American scientist become the repository for the many skills which he had developed—this in the interest of the continuity of his studies and preserving his techniques for all science and all mankind—and the fact that *Knisely* brought with him the fused quartz rod. This was to prove the tool which for the immediate future was the only method of illuminating dense vascular tissue with light of photographic intensity, under physiologically acceptable conditions for a sustained period.

For the first time it was possible to study living circulation under the microscope over a period of time and to record the events that occurred. In fact, one was not limited to observations of thin transparent tissue or of superficial circulation. Satisfactory cinephotographs of living liver lobules, kidney glomeruli and striated muscle are among the earliest photographs made in *Krogh's* laboratory.

With these techniques *Knisely* was to explore a wide variety of phenomena concerned with living circulation, both in *Krogh's* laboratory and later at the University of Chicago These studies clearly established several points of importance in connection with the problem of thrombus formation from the viewpoint of morphological changes and physical factors

by cylinders, the capillaries and sinusoids.

2. Blood flow is streamlined or laminar as described by *Poiseuille* and *Thoma* in tissues in which the circulation is normal.

3. There are no aneurysms, dilatations or sacculations in arterioles, capillaries and venules.

4. There are no free red cells outside vessels.

5. Each organ has a distinct functional vascular pattern just as it has a characteristic cellular pattern. Vessels display flow rates and intermittency of flow that are distinctive for the respective tissue.

6. Finally, and most important, the physical behavior of the formed elements in blood is altered in systemic disease and by certain manipulations, in a manner which cannot entirely be accounted for on a mechanical, physical or morphological basis.

The evidences supporting these points are so conclusive, being the result of recorded microscopic studies of 4,000 vertebrates including man that they must be accepted as the best knowledge we have at this time

the chemical environment may change the physical system in such a manner as to affect the mechanical behavior of the circulation as observed by morphological techniques.

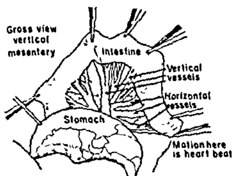


Fig. 1.

The mesentery of a frog was exposed by a midline incision as reported by *Knisely, Bloch* and *Warner*

quartz rod on one side of the vertically suspended mesentery and the binocular bi-objective micros-

still pictures were made with a $^{1}/_{2000}$ second flash. The essential point is that the preparation was vertical and the microscope horizontal, and the top and bottom of the horizontal vessels are unmistakable.

The exposed viscera were continuously irrigated with frog Ringer's solution from the tip of the hollow fused quartz rod and at least one other source The frog's skin was irrigated with unchlorinated tap water to prevent drying and to remove the Ringer's solution from the frog's skin. No attempt to control the temperature was made.

[illegible]

large, intravascular agglutination is less easy to produce, and previous experience has indicated that the frog is a good model system from which to learn what to look for in mammals.

The pins to suspend the mesentery vertically were sufficient trauma to cause mild circulatory changes as checked by the 11 criterion of *Knisely* et al. Some few red cells stuck together, and in the gut wall the smallest vessels were plugged. Usually the blood flow in the mesenteric vessels was normal, and minimal if any changes occurred in the vessel walls for about 1 hour.

The preparation at this point shows little change from the normal physiological situation other than the alterations in flow rates in the mesenteric vessels produced by the increased effect of gravity on the venous return and the depression of heart activity by the urethane anesthesia, specifically selected for the experiment because it has a cardiac depressant activity. With the specimen under observation, hemorrhage of varying degrees is produced. When the animal is bled intermittently and only small quantities of blood are lost at each bleeding, the first one or two bleedings produce no observable "settling". When bleedings are repeated at 5 to 15 minute intervals the density of red cells in vessels of the circulatory fields under observation is obviously decreased and some arterial vessels show contraction. Venules and large veins show no significant change in size. The red cells in the venous circulation remain discrete, are farther apart and it is obvious that sufficient hemodilution has occurred to produce what is in essence an anemia. Shortly, the red cells begin to settle out in various portions of the venous circulation. At points of *stasis*, they tend to accumulate on the bottom of the venular wall. Where the direction of flow of a vein or venule is against gravity, as in the ascending arm of a venous arch, settling will be pronounced in the ascend-

ing arm. Where flow is disturbed by tributary vessels, varying patterns of settling c depending upon the nature of the flow from the tributary and the nature of the disturbance produced by the architecture of the vein at this point.

Apparently, wherever the blood moves slowly enough in an entire vessel, or when a portion of the flow in a vessel becomes slow enough, red cells settle out of the circulation in a manner analogous to the in vitro sedimentation with which we are all so familiar.

The process of settling in vivo is at the stage described, a reversible one. The direction of flow in small veins frequently changes as the vascular bed responds to varying stimuli. When this occurs in an observed vein, we frequently see collections of settled cells are washed back into the circulation and re-suspended. As heart action temporarily improves, with the wearing off of initial anesthesia, the rates of flow perceptibly increase and deposits of cells throughout the field begin to flow and are gradually re-suspended.

In brief then, we can say that in this preparation the investigator will observe as the experiment progresses deposits of cells in the most dependent portion of the vessels at points of maximum stasis. Above these deposits a layer of flowing plasma which is clear and almost free of red cells at its highest point appears. This clear layer grades off into areas of dense concentrations of flowing red cells in plasma toward the bottom of the vessel

on

this rapid massive bleeding would further decrease any possibility of intravascular clumping of cells and the consequent effect upon their tendency to settle Films of this experi

forth in the vessels as the animal died.

The l

Stoke's l

upon th

size thre

We also

Fig. 2. Microscopic view, low magnification. After careful preparation of the frog, in which all form of trauma were minimized a large field of mesentery was brought under low power observation and the vascular events were noted At intervals, higher magnifications were employed to determine the presence or absence of intravascular agglutination. At the end of about 1 hour there was only suggestion that some few red cells were sticking momentarily to each other. However, it appeared under low power that settling might be occurring in the field outlined in the small frame.

Fig. 3. High magnification, beginning of experiment, area where settling occurs. When examine

in the larger field. Capillaries are plugged. One of the upper tributaries of the vertical stem venule

plugged. Flow rate in the capillary beds is decreased and the vertical artery at the right of the field is constricted to about 1/4 the diameter of the vein.

Fig. 5. When this area is examined under higher magnification again, the direction of flow has changed in the horizontal venule. The settled cells on the left have been washed away. Cells are not settling on the right. Flow is down the vertical stem venule, and to the left. There is very little flow in the right branch of the horizontal venule.

Fig. 6. After several hours, during which careful observation for the presence of intravascular agglutination continued essentially negative, the circulation in the observed area was again recorded.

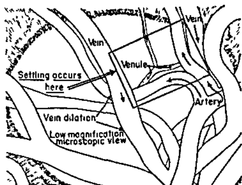


Fig. 2.

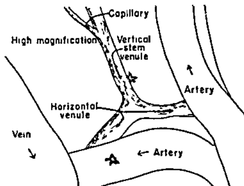


Fig 3.

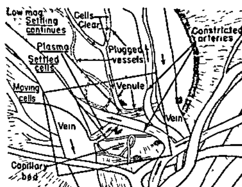


Fig. 4

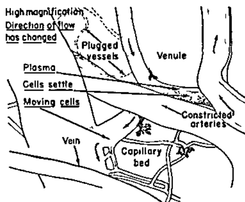


Fig. 5.

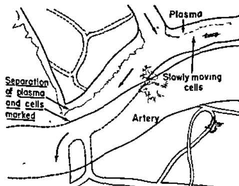


Fig. 6

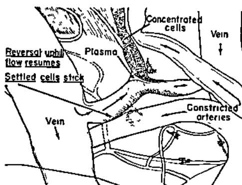


Fig 7

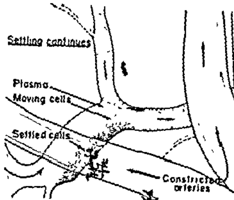


Fig. 8.

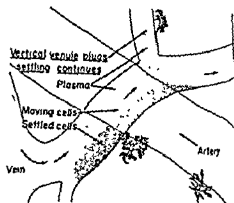


Fig. 9.

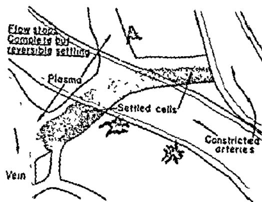


Fig 10.

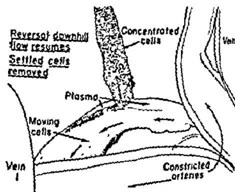


Fig 11.

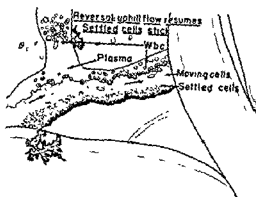


Fig 12.

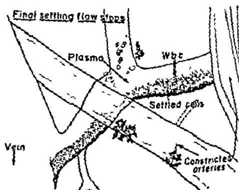


Fig. 13

Blood now flows down the vertical stem venule and to the left into the large vein. Cells have settled to the right, and the cells occupy from $^1/_2$ to $^2/_3$ of the venule, the plasma the rest. The cells on the right move slowly if at all on the bottom of the vessel.

Fig. 7. Still later, the direction of flow again changes. It is now from left to right for the entire length of the horizontal venule. Some intravascular agglutination has occurred and some concentrated cells are seen to emerge from the vertical stem venule. The clumping is still minimal. Settling continues in the horizontal venule. A considerable mass of red cells now rests almost motionless on the lower wall of the venule.

3. The role of physical factors in the formation of thrombi should be studied at length by the technique outlined as one part of any comprehensive attempt to understand this significant area of circulatory physiology.

Summary. Understanding of various combinations of mechanisms necessary and sufficient to form large thrombi has been delayed by lack of methods for direct observations of thrombus formation in vivo. With mesentery held vertically, microscopes can be pointed horizontally to study phenomena occurring in blood vessels. During various pathologic conditions in animals blood cells are agglutinated into masses, which, under specific conditions, settle to the lower sides of vessels and sometimes cement together forming large masses

The above and associated techniques permit control of the physical consistency of the blood, the presence or absence of accessory etiologic agents such as bacteria and injury of local vessels, and direct observation of the physical steps involved in the formation of large local masses.

Zusammenfassung Da
men, die zur Bildung gro
Fehlen einer Methode zur
ten. Wird das Mesenterium
werden, und so wird die Beobachtung der Vorgange in den Blutgefäßen moglich. Bei verschiedenen pathologischen Zuständen der Versuchstiere agglutinieren die Blutzellen zu Klumpen, welche unter bestimmten Bedingungen auf die untenliegende Wand der Gefäße absinken und sich manchmal zu großen Konglomeraten zusammenballen.

Die oben erwähnte und ahnliche Methoden erlauben, die physikalische Konsistenz des Blutes, die An- oder Abwesenheit von Bakterien oder die örtliche Schadigung von Gefäßen festzustellen und die einzelnen Stufen bei der Bildung großer lokaler Agglomerationen direkt zu beobachten.

Résumé. Le manque de méthodes servant à l'observation directe de la formation des thrombus in vivo a retardé la compréhension des différents enchaînements de mécanismes nécessaires à la formation de gros thrombus. Le mésentère étant maintenu verticalement, des microscopes peuvent être placés horizontalement pour étudier les phénomènes qui se passent dans les vaisseaux sanguins Chez l'animal, dans certains états pathologiques, les globules sanguins s'agglomèrent en masses; lorsque les conditions spécifiques sont remplies, ces masses se déposent à la partie inférieure des vaisseaux et parfois se soudent pour former des amas importants.

La technique ci-dessus et d'autres qui lui sont apparentées permettent le contrôle de l'état physique du sang, de la présence ou de l'absence d'agents étiologiques accessoires tels que les bactéries. On peut noter également les lésions des vaisseaux locaux et observer directement les stades de la formation de gros thrombus.

smaller vessels (2). Venular distension, a vascular response change often associated with diabetes, favours these circulating clumps of blood to settle out of the blood stream in the venous part of the capillaries and the smaller venules (fig. 1).

The stasis may cause suboxidation and subnutrition to the vascular endothelium which brings about a loss of tone with subsequent massive exudation.

This may offer an explanation for the long-term vascular "complication" in the smaller blood vessels in diabetes.



Fig. 1. Thrombus in the venous part of the capillaries of a diabetic patient.

1 *Knisely, M. H., Bloch, E H , Eliot, T S.*, and *Warner, L* , in *Glasser, O.* Medical Physics, Vol. 2 p. 129, Year Book Publishers, Chicago 1950 – 2 *Ditzel, J* , and *Sagild, U.* New Engl. J. Med. 250 587 (1954)

larger peripherical vessels and of thrombus-like masses which may be disaggregated by low molecular dextran. It is proposed to avoid hæmoconcentration and high molecular substances in shock-treatment.

Several Steps in the Formation of Thrombi in Vivo

(Film)

M H Knisely, Charleston (S. C., U S A.) and L. Warner, Washington (D. C., U.S A.)

Virchow related thrombus formation to slow blood flow. *Eberth* and *Schimmelbusch*, 1888, showed that platelets sticking to injured vessel walls initiated one type of thrombus. Our film shows I. Precipitates *forming on inner surfaces of vessels following application of* radiant heat. Cf *R P Finney*, jr., Amer J Physiol. *163*, 711 (1950) – II. Precipitation

2nd ed., C C. Thomas, Springfield 1953, p. 452 – Settled masses sometimes cement together forming a large mass which sometimes cements to the vessel wall.

formation in vivo. With mes... ...ring in blood vessels. During various pathologic co...

The above and associat... ...etiologic agents such as bacteria and inju... blood, the presence or absence of accessory etiologic agents such as bacteria and injury of local vessels, and direct observation of the physical steps involved in the formation of large local masses.

Zusammenfassung. Das Verstandnis der verschiedenen Kombinationen von Mechanismen, die zur Bildung großer Thromben notwendig und ausreichend sind, wurde durch das Fehlen einer Methode zur direkten Beobachtung der Thrombenbildung in vivo hintangehalten. Wird das Mesenterium vertikal gehalten, so kann das Mikroskop horizontal eingestellt werden, und so wird die Beobachtung der Vorgänge in den Blutgefäßen möglich. Bei ver... ...V... ...agglutinieren die Blutzellen zu ... Wand der Gefäße

...ie Konsistenz des

Die oben erwähnte und ähnliche Methoden erlauben, die ... Blutes, die An- oder Abwesenheit von Bakterien oder die ortliche Schädigung von Gefäßen festzustellen und die einzelnen Stufen bei der Bildung großer lokaler Agglomerationen direkt zu beobachten.

Résumé. Le manque de méthodes servant à l'observation directe de la formation des thrombus in vivo a retardé la compréhension des différents enchaînements de mécanismes nécessaires à la formation de gros thrombus Le mésentère étant maintenu verticalement, des microscopes peuvent être placés horizontalement pour étudier les phénomènes qui se passent dans les vaisseaux sanguins. Chez l'animal, dans certains états pathologiques, les globules sanguins s'agglomèrent en masses; lorsque les conditions spécifiques sont remplies, ces masses se déposent à la partie inférieure des vaisseaux et parfois se soudent pour former des amas importants.

La technique ci-dessus et d'autres qui lui sont apparentées permettent le contrôle de l'état physique du sang, de la présence ou de l'absence d'agents étiologiques accessoires tels que les bactéries. On peut noter également les lésions des vaisseaux locaux et observer directement les stades de la formation de gros thrombus.

Discussion

J. Ditzel, Copenhagen (Denmark) · Studies by the method, as indicated by *Knisely* (1) of the smaller blood vessels and the circulating blood in living persons have shown that in diabetes in vivo aggregation of ... ...tor in the formation of thrombi in the smaller ... ...diabetes, favours these ... capillaries and the smaller venules (fig. 1).

The stasis may cause suboxidation and subnutrition to the vascular endothelium which brings a loss of tone with subsequent massive exudation.

This may offer an explanation for the long-term vascular "complication" in the smaller blood vessels in diabetes.

Quel que soit le mécanisme qui déclanche l'apparition d'une thrombose, qu'il s'agisse d'une modification de la prothrombine ou de la thromboplastine, un fait doit être retenu: ce n'est pas tout le monde qui fait une thrombose après une opération ou un traumatisme. Pourquoi les uns et pas les autres?

Et j'ajouterai, pourquoi, après les traumatismes, la thrombose se voit-elle surtout après ceux qui atteignent la région de la hanche? On me dira stase due à l'immobilisation mais je ne suis pas convaincu que la stase joue le rôle déterminant qu'on lui a attribué: j'ai peine à croire que chez un jeune homme qui se met au lit le matin pour être opéré de hernie, la stase soit si efficiente qu'en quelques jours elle entraîne les modifications de la prothrombine qu'on incrimine. Il n'y a là certainement qu'un facteur très secondaire dont on a exagéré l'action. Si nous admettons que les variations de la prothrombine sont la cause déterminante de la thrombose, sous l'effet d'une excitation traumatique, pourquoi ces variations ne se produisent-elles qu'exceptionnellement?

Le processus initiateur est déclanché · au creux d'une valvule apparaît un minime *dépoli* et la thrombose s'amorce Comment la veine atteinte et les veines voisines vont-elles réagir? Les veines ne sont pas des conducteurs inertes. Elles ont leur vie, et ce sont leurs réactions personnelles qui conditionnent la phlébite.

La première manifestation de l'activité d'une veine à l'agression est *le spasme.*

Dès le début de la coagulation, semble-t-il, la veine se contracte localement et à distance. La pratique de l'infiltration lombaire a montré que le cordon saphénien douloureux que l'on sent à la face interne de la cuisse chez un nombre de phlébitiques, disparaît complètement, dans beaucoup de cas, dès le premier blocage sympathique. Cela ne se peut comprendre que comme l'effacement d'une contracture veineuse. Parfois, la phlébite débutante s'en allait sans laisser de trace, après une seule infiltration: dissolution d'un spasme au dessus d'une thrombose très localisée

La phlébographie a montré le spasme dans bien des cas, non dans tous. *Bauer, Cid dos Santos, Léger* et *Oudot* en ont publié des exemples Malheureusement, nous ne savons pas à quel moment précis il apparaît.

Précède-t-il la coagulation? En est-il seulement la conséquence? Est-il toujours là? Nous ne savons pas. Mais nous ne devons pas oublier que *Reilly* a vu sur la jugulaire énervée, les facteurs thrombosants être 88 fois sur 100 inefficaces, et que *Roskam* a relevé une efficacité plus grande de l'héparine après l'infiltration lombaire.

Une chose est certaine le spasme est un élément important dans la création de la stase. Il facilite de ce fait la progression de la thrombose et, en s'étendant aux artères, il contribue notablement au trouble circulatoire

On peut se demander si son rôle n'est pas plus grand encore, et si ce n'est pas lui qui domine le sort des phlébitiques? Voici ce que je veux dire. quand une phlébite commençante éveille le spasme, celui-ci moule la paroi sur le caillot et, par là, facilite l'adhésion suivant un mécanisme que nous verrons. La maladie évolue alors vers le type phlébite. Si, au contraire, le spasme n'intervient pas, le caillot reste flottant pendant quelques jours, laissant le sang circuler entre thrombus et paroi · il peut alors s'emboliser et on a le type phlébothrombose.

En somme, c'est peut-être le spasme qui impose la modalité évolutive. Phlébothrombose et thrombophlébite ne seraient séparées que par l'absence ou la présence du spasme sans qu'il y ait lieu de leur chercher une différence d'origine.

L'état de spasme n'est d'ailleurs qu'un état passager, rapidement remplacé par l'organisation de la thrombose si l'embolie massive n'a pas lieu.

A partir de ce moment, trois phénomènes plus ou moins simultanés se produisent: une

Thrombose et hémostase spontanée

(Film)

J. Hugues, Liège (Belgique)

Résumé. Le film illustre la formation d'un thrombus blanc après un traumatisme vasculaire. L'arrachement de ce thrombus, en tout ou en partie, par le courant sanguin et son embolisation subséquente en ralentissent la constitution.

Summary. The formation of a white thrombus after injury of a vessel is demonstrated. Blood circulation impairs totally or partially its ...

... verlangsamt.

Quelques considérations de physiologie pathologique sur la thrombose veineuse

R. Leriche, Paris (France)

... phlegmatia alba dolens, l'autre combattant pour la ... embolig ène, l'un ne voyant qu'inflammation pariétale, l'autre que ralentissement du courant sanguin et modifications de la crase sanguine ... ant plu...

Mais ce qui est plus curieux ...

... un jeune ... cectomie à froid ? Et, ce ..., personne n'en avait cure les chirurgiens ne s'intéressaient pas aux recherches des chimistes sur la coagulation du sang Rares étaient ceux qui songeaient à analyser la condition physiopathologique ... recherches expérimentales sur le mé...

... de Crafoord ..., mais peut- ... invention remarquable en soi, mais qui ... une iconolatrie qui dispense les chirurgiens de se pencher sur le vrai problème qui tient dans une seule interrogation · comment se constitue une phlébite ?

rarement une gangrène. Cela tient à la rapidité avec laquelle les voies demeurées perméables se dilatent et ramènent le sang en amont de la pointe du thrombus.

Expérimentalement, quand on a réséqué les grosses veines du membre inférieur, on voit, à la phlébographie, le remplissage à bloc des veines qui, jusqu'alors, n'avaient qu'un débit insignifiant. Après la suppression de toute la voie fémorale et iliaque, des veines dilatées apparaissent à la surface interne de la cuisse gagnant la paroi abdominale ou rampant le long des parois pelviennes. La constatation en a été faite par *Fontaine* et par *Sousa Pereira* en 1937. L'examen clinique et la phlébographie nous ont familiarisés avec ces circulations de suppléance, mais nous ne savons pas si elles correspondent à des vaisseaux nouveaux ou si ce sont seulement des veinules qui se dilatent. Je croirais volontiers qu'il y a phlébogenèse parce que j'ai vu parfois passer en écharpe sur la cuisse des veines dont je ne connaissais pas l'équivalent normal.

Les veines se dilatent, mais aussi elles s'allongent sans s'amincir. Il y a donc là une histogenèse dont nous ne savons rien.

Il faut faire une place à part aux variquosités périphériques, à celles qui couvrent parfois complètement les deux côtés du pied. Elles semblent dues uniquement à la stase.

Etant donné ce qui vient d'être dit, on doit se demander à quoi correspond *l'œdème*. Il y a des cas où il y en a peu et où, bientôt, il n'en reste plus Nous ne savons pas pourquoi. Il est probable qu'il s'agissait de cas où, initialement, il y avait beaucoup de spasme et une thrombose limitée. L'évolution est en somme comparable à celle des cas héparinisés.

D'habitude, dans les phlébites d'autrefois, après rétrocession, état appelé guérison, l'œdème apparaissait de nouveau au bout de quelques mois ou de quelques années. On s'étonne qu'avec le développement de la circulation collatérale et la reperméabilisation de la voie principale, la gêne circulatoire soit aussi grande.

Evidemment, le fait est mécanique, puisque l'œdème apparaît dans la station debout et disparaît, même quand il est très prononcé, par le séjour au lit prolongé. Mais bien des remarques tendent à montrer qu'à côté de la gêne mécanique, il y a une *action nerveuse*· dans les thromboses de la veine saphène interne avec gros œdème, l'ablation de la veine qui ne modifie pas l'hémodynamique, est suivie de la disparition totale de l'œdème. De même, la phlébectomie fémorale dans les thromboses massives n'atteignant pas la commune, a le même effet

Il y a ensuite ce fait que j'ai signalé en 1927 la libération des veines pelviennes de leur gangue scléreuse, le diminue considérablement pour un temps Cela m'avait donné à penser que la *vasomotricité était atteinte* par la sclérose C'est ce qui m'a conduit à étudier le rôle de la suppression de la veine principale. Nous avons donc, *Jung* et moi, fabriqué des chiens sans veines, en réséquant, en plusieurs temps, toutes les grosses veines du membre inférieur. Ils n'eurent point d'œdème. L'oblitération chimique des troncs en donnait un, mais passager. La suppression veineuse par excision n'est en somme pas identique à l'oblitération par thrombose Et, puis, les chiens n'ont pas la même statique que les hommes. Ces expériences qui datent de 1927, furent reprises en 1931 par *Fontaine* et de *Sousa Pereira* Elles aboutirent aux mêmes résultats même quand ils réséquaient la veine cave.

Chez l'homme, en va-t-il de même ? Les cas sont tellement plus complexes. Il en est pour lesquels tout se passe comme chez les chiens. C'est ainsi qu'ayant réséqué la veine cave thrombosée d'une jeune femme qui avait un énorme œdème bilatéral depuis une vingtaine de jours, j'ai vu les œdèmes rétrocéder rapidement, et 2 ans après ils n'étaient pas revenus.

Un fait encore: l'infiltration lombaire fait souvent, non pas toujours, diminuer les œdèmes dans les séquelles phlébitiques. Il y a donc, je crois, une composante vasomotrice, mais le sujet est si complexe qu'il est impossible de rien affirmer. Il faut tenir compte aussi du fait,

. . . . . . quences. . . . . . intervient un trouble de la vaso-

L'inflammation de la paroi veineuse est une réaction aseptique de contact que l... guère analysée. Pour la comprendre il faut se rappeler que l'endoveine se nourrit p... bibition et que le sang veineux est plus riche en produits de ... d'où la fragilité de l'endothélium. O...

I ... suivant un mécanisme bien connu. ... pointes d'accroissement dans le caill... qui infiltre tout dans la paroi et ...

... s'installe une *sclérose* intense qui soude entre ... nerveux est tout entier infiltré. Au b... Quand la thrombose est étendue à l... ...re, veine et ne... constate en ou...

dense, difficilement dissociable, surtout dans le bassin. ... inflammation pure. Tardivement tout ne fait qu'un bl... ... demeure stérile et do... extension de la coagulation. À partir du caillot blanc plaquettique, la thrombose s'étend plus ou moins. Pendant que ceci s'amorce, il y...

Où s'arrête-t-elle? Pourquoi s'arrête-t-elle? Hyperthrombinémie? Hyperthromboplastiné-mie?

Quelle que soit l'explication acceptée, on comprend mal si la modification causale existe dans le sang qui arrive au ralenti par les collatérales, la voie veineuse devrait se prendre massivement. Cela se voit quelques fois mais, de coutume, l'extension se produit par étapes, assez lentement, comme si le caillot poussait perpétuellement devant lui les conditions locales de la coagulation. Peut-être la paroi se modifie-t-elle devant lui?

Quand le thrombus atteint la veine cave, la veine iliaque droite se met en stase. J'ai trouvé deux fois un éperon thrombosique relativement dur, bloquant le carrefour cave sans que la veine iliaque droite soit thrombosée. Elle renfermait du sang poisseux, pâteux. Il y en avait jusque dans la veine fémorale. Il n'y avait pas de phlébite droite, donc pas de phlébite en bascule.

À mesure que le temps passe, le caillot tend à se rétracter. Il laisse exsuder son sérum et, comme il n'adhère pas, d'habitude, par toute sa surface, il laisse bientôt libre un petit canal par lequel le courant sanguin peut passer. J'ai trouvé ce dispositif sur deux pièces de phlébectomie: une longue coulée de bougie adhérait sur les deux tiers de la veine. Le reste était libre. Histologiquement, la section montrait que la paroi ... thrombus ancien que par une part... ...

La reperméabilisation ... endophlébite ob... vaisseaux complètement ... est pratiquement nulle. D... les phlébectomies tardives que j'ai faites, je n'ai presque jamais ... sa valeur physiologique trouvé la veine complètement oblitérée. Elle était généralement blanchâtre, épaissie et toujours *avalvulée*. L'atrophie valvulaire me paraît un phénomène constant dont le mécanisme intime est ignoré.

Malgré l'étendue de l'oblitération thrombosique qui bloque la circulation dans la voie principale et, par conséquent gêne beaucoup la circulation latérale, il ne se produit que très

Résumé. On demeure étonné aujourd'hui devant l'indifférence qu'ont eue les chirurgiens pendant des années pour la thrombose veineuse. Aujourd'hui où l'héparine a mobilisé les intelligences pour l'étude de la phlébite, on accorde peut-être trop d'attention à la phlébographie au lieu d'analyser de façon serrée la physiologie pathologique de la maladie. Aussi la comprenons-nous assez mal. Il y a lieu de chercher pourquoi l'acte opératoire ou le traumatisme modifient la prothrombinémie ou l'hyperplaquettose chez les uns et pas chez les autres, d'étudier le rôle du spasme, la façon dont s'organise la circulation collatérale et le mécanisme exact de l'œdème qui parfois disparaît complètement et parfois demeure énorme dans des conditions qui semblent identiques.

Zusammenfassung. Heute staunt man uber die Gleichgültigkeit, die wahrend Jahren bei den Chirurgen gegenuber der Venenthrombose geherrscht hat Heute, nachdem das Heparin die Forschung uber die Phlebitis in Gang gebracht hat, schenkt man vielleicht der Phlebographie zu viel Aufmerksamkeit, anstatt die pathologische Physiologie der Krankheit grundlich zu untersuchen Daher verstehen wir diese ziemlich schlecht. Man sollte abklaren, warum eine Operation oder ein Trauma bei gewissen Leuten auf die Prothrombinämie oder die Thrombocytose einen Einfluß hat und bei anderen nicht. Es sollten auch die Rolle des Spasmus, die Art des Aufbaues des kollateralen Kreislaufs und der genaue Mechanismus des Ödems untersucht werden, das manchmal vollstandig verschwindet und manchmal bei scheinbar identischen Bedingungen enorm groß bleibt

Summary. One is astonished today of the indifference to venous thrombosis shown by surgeons of former days. Now that heparin is available and has waken up studies on thrombosis, too much attention has perhaps been given to phlebography, whereas the pathophysiology of the disease has been rather neglected. Hence our knowledge of the thrombotic process is limited. The following points still remain to be discovered: Why the act of operation or trauma modifies prothrombinæmia or hyperthrombocytosis in some cases and does not in others; what is the role played by spasm, how the collateral circulation develops and what is the exact mechanism of œdema which sometimes disappears completely and at other times persists to a high degree in conditions which appear to be identical.

Physiopathologie des thromboses veineuses

R. Feissly

Clinique «La Pensée», Lausanne (Suisse)

Si la notion selon laquelle trois groupes de facteurs interviennent dans la thrombogenèse est unanimement admise, l'importance qu'il convient d'attribuer à ces divers facteurs reste très discutée. En fait, seul le facteur «ralentissement circulatoire» est considéré comme essentiel, en conséquence, les modifications de la crase sanguine et les altérations de l'endo-

viennent d'être confirmées par *Impallomeni* (Turin) (4). Grâce à des techniques précises, ces auteurs ont pu substituer en effet, aux conceptions assez hypothétiques de *Ribbert* et de *Dietrich*, des faits objectifs qui ont donné un aspect nouveau au problème considéré.

... aggravent à la longue et ...
s'améliorer parce que, anatomique...
jamais terminée: d'année en ann...

... veine phlébitique, une
vei... anse grêle, preuve, disait-il, de ... le
la circulation après obstruction ...

sal... variqueuses si fréquents et ... toutes
ces veines avalvulées produisent ...

... de la lymphe, son mécanisme de progression
sont ... modifiés dans les thromboses étendues, et la vasomotricité des lymphatiques est sans doute perturbée.

Une chose demeure certaine: la détresse des phlébitiques anciens. Bien peu échappent aux ennuis que nous venons de signaler. Quelques rares phlébitiques gardent des jambes à peu près normales comme forme et comme ...
lonneme...

... ers inférieur de la jambe dans
... une des moindres misères de
... qui prépare le terrain à l'ulcération
... au niveau d'un de ces foyers hémorragiques l'épiderme partit spontanément par nécrose lenticulaire. En frottant doucement la peau à ce niveau, je ramenai une mince pelure, laissant à nu le derme infiltré de sang, inapte à la réparation. Peu de jours après, cette plaie était infectée par la série des germes que nous avons, Fontaine et moi, isolés sur les vieux ulcères. En étudiant de plus près ...
très souvent, il y avait un ve...

... ère.
... passé. Nous pouvons espérer
du ... ons, grâce à l'héparine, de moins en moins de semblables misères. Mais il reste encore pour des années le lourd héritage de l'époque préhéparinique, et il est à craindre que quelques malades d'aujourd'hui échappent encore au traitement précoce et efficace.

Il n'est donc pas inutile de conn...
... féconde, ne serait-ce que pour la joie de connaître, même en détour de toute sanction pratique.

Connaître pour connaître, n'est-ce pas là le vrai but de la science?

Il serait excessif de rappeler, dans un milieu aussi averti, les recherches innombrables faites dans ce domaine, qu'il s'agisse de la période post-opératoire, du post-partum ou de certaines maladies internes. Rappelons toutefois avec *H. Heusser* (11), que si l'on trouve, dans ces divers états, des modifications sanguines assez caractéristiques, le problème reste entier, il s'agit de savoir en effet à quel degré ces anomalies interviennent dans la thrombogenèse et si leur mise en évidence peut justifier une intervention thérapeutique.

Etant donné que la thrombogenèse – envisagée au point de vue hématologique – comporte l'intervention des plaquettes en tant qu'éléments figurés et une coagulation fibrineuse subséquente, il va de soi que les examens de laboratoire doivent porter sur ces deux facteurs. En fait, l'étude de la coagulabilité sanguine a conservé la faveur des cliniciens et certains d'entre eux s'en tiennent encore à cette seule méthode d'investigation.

On a donc cherché à mesurer, par des méthodes variées et souvent peu précises, les temps de coagulation dans la période post-opératoire Je relèverai simplement ici qu'en dépit des perfectionnements techniques remarquables qui ont été récemment proposés – thrombo-élastographe de *Hartert* (12), thrombomètre enregistreur de *P. Michon* (13) – cette mesure reste une opération délicate, car l'admixtion d'une trace de suc tissulaire, au cours de la ponction veineuse, peut simuler un état d'hypercoagulabilité J'ai observé en effet qu'un même sang, prélevé chez un hémophile, peut coaguler en quelques heures, ou en 30 minutes, selon que la ponction est réussie ou non En vue d'éviter cette importante cause d'erreur, j'ai fait construire une seringue spéciale, pourvue d'un récipient latéral destiné à recevoir les premiers cm³ de sang qui doivent être rejetés Cette seringue est stérilisée à sec et lubrifiée à la paraffine liquide.

Etant donné que certains facteurs plasmatiques jouent un rôle particulier dans la thrombogenèse, puisqu'ils interviennent dans l'agglutination plaquettaire et dans la coagulation proprement dite, on pourrait se demander si la détermination de ces facteurs – notamment celle du facteur VII – devrait être comprise dans les «tests de thrombophilie». Il ne semble pas, à l'heure actuelle, que des mesures de ce genre puissent entrer dans la pratique courante et il en est de même des recherches portant sur le spectre des protéines, le taux d'haptoglobine, etc

En ce qui concerne le deuxième groupe de tests, portant sur les thrombocytes, il faut reconnaître que l'étude des variations numériques et du comportement des plaquettes a subi des fortunes diverses On note en effet, dans les travaux relatifs à la thrombocytose post-opératoire, un certain désaccord, dû vraisemblablement à des défauts de technique

A mon avis, les numérations plaquettaires faites en vue de suivre l'évolution d'une thrombocytose doivent porter sur le sang veineux[1], prélevé strictement à jeun et à distance de toute intervention thérapeutique

La numération doit être faite par une méthode directe, au moyen d'une chambre du type Thoma-Zeiss La solution diluante doit provoquer un certain degré d'hémolyse, tout en s'opposant à l'agglutination interplaquettaire et à l'accolement des thrombocytes aux parois mouillables, le diluant à base de cocaine, que nous avons proposé avec *H Ludin* (15) remplit ces conditions.

Je rappelle ici que les courbes de thrombocytose, ainsi que les courbes d'adhésivité, établies pour la période post-opératoire par *Helen P Wright* (16) ont été confirmées par la plupart des auteurs. Ces courbes expriment des valeurs moyennes, mais, dans les cas évo-

[1] et non sur le «sang digital», comme nous l'avons indiqué par erreur dans le J. suisse Méd 84, 807 (1954)

Étudiant non seulement l'histologie de l'endothélium veineux, mais aussi son comportement vis-à-vis des thrombocytes, ces auteurs ont noté en effet que si l'on diminue l'apport sanguin pariétal – assuré par les «vasa vasorum» – on observe rapidement, en quelques heures, d'importantes modifications de l'endothélium vasculaire; celui-ci prend d'abord une apparence granuleuse, puis il présente des foyers de desquamation pouvant s'étendre en surface et en profondeur, au point de mettre à nu la couche musculaire sous-jacente

Fait essentiel, au niveau des zones histologiquement modifiées, les plaquettes se déposent sur le ciment intercellulaire; elles subissent alors la métamorphose visqueuse, puis elles s'étalent à la surface de l'endothèle

Ainsi donc, la substance cimentaire – de nature vraisemblablement protéique si l'on en juge par sa réaction au nitrate d'argent – peut subir, dans des conditions définies, susceptibles d'être réalisées en pathologie humaine (anoxie locale ?), une transformation chimique pouvant lui conférer les propriétés d'une surface étrangère vis-à-vis des plaquettes sanguines. Cette transformation provoque la formation locale d'agglomérats plaquettaires, ce qui revient à dire qu'elle conduit à l'ébauche du thrombus blanc.

Toutefois, si la circulation intravasculaire est maintenue à un degré suffisant, le processus

[illegible]

... de protection paraît s'expliquer, en partie du moins, par l'affinité de la substance cimentaire pour l'héparine, démontrée par des réactions au bleu de toluidine.

Il est probable aussi que des modifications de l'équilibre électrostatique – qui existe entre la paroi et le contenu vasculaires – équilibre étudié récemment par *Sawyer et Pate* (5) jouent un rôle dans ce phénomène. L'héparine étant capable de modifier la charge électrique de certains constituants du plasma, il y aurait lieu, croyons-nous, de tenir compte de ces données, en ce qui concerne le choix d'une médication prophylactique en matière de thrombose.

En fait, les observations que je viens de rapporter confirment les données établies par *Folke Bruschen* (6), quant à la formation d'un «dépôt fibrinoïde» – générateur de thrombose – à la surface de l'endothélium veineux, dans les territoires soumis à une stase prolongée. Elles complètent en outre les conceptions de *Keéri-Szánto* (7), de *R. Jurgens* (8) et de *A. Quick* (9) puisque, pour ces auteurs, toute thrombose, même la thrombose dite «à distance», doit être considérée comme un processus local, capable de déclencher «in-situ» une réaction thromboplastique.

Le rôle auto-protecteur de la circulation sanguine devient donc évident, puisque – comme l'a fait remarquer *Keéri-Szánto* – le stimulus en question doit être assez puissant, par unité de temps et de volume, pour provoquer à son tour une coagulation localisée.

en

pa[illegible]

à s'établir entre les facteurs de thrombogenèse et les facteurs d'autoprotection. J'en veux pour preuve les observations que j'ai faites, il y a quelque 25 ans, au laboratoire du regretté *E. Gley*, au Collège de France (10).

[illegible]

le secteur vasculaire en question, une coagulation massive; bien entendu, dans les autres territoires, le sang conserve une fluidité parfaite.

Nous retrouvons donc ici la notion classique d'états thrombophiliques, de «Thrombosebereitschaft», où les facteurs sanguins jouent un rôle essentiel

le sérum ou le plasma. – Toutefois il serait excessif de considérer les plaquettes comme des particules inertes, telles que le kaolin ou le charbon, puisque la protéine S de *Lüscher* leur confère des propriétés spécifiques.

Notons à ce propos que *Luscher* a constaté qu'un mélange de facteur VII et de globuline antihémophilique, agissant en présence de calcium, désagrège rapidement les plaquettes, alors que ces facteurs – pris isolément – sont dépourvus d'activité. Ces données pourraient être retenues en ce qui concerne l'interprétation des observations de *Sawitzky* et *Werman*.

Arrivé au terme de cet exposé – simplifié à dessein – je voudrais faire, une sorte d'autocritique. Je relèverai tout d'abord que les données relatives à l'état du sang dans les états dits «thrombophiles» soulèvent peut-être plus de questions qu'elles n'en résolvent, car on trouve chez tous les opérés – du moins dans le premier septenaire – des signes hématologiques correspondant à une thrombophilie potentielle. Cette constatation pourrait donc justifier «a priori» la prescription systématique d'une médication anticoagulante, ce qui du reste est pratiqué par quelques chirurgiens En réalité, la situation est plus subtile qu'il ne le paraît, car une médication satisfaisante devrait simplement imiter, en les augmentant, les processus naturels d'auto-défense. Elle devrait donc s'opposer à l'extension du thrombus plaquettaire et à la formation de la thrombine, développer l'activité antithrombinique du plasma, tout en conservant l'intégrité fonctionnelle du foie puisque cet organe joue un rôle important dans l'auto-protection. – De ce point de vue, l'héparine serait la médication de choix.

Etant donné que ce mode de prophylaxie ne saurait être appliqué d'une façon systématique, nous sommes conduits à établir une discrimination entre les états thrombophiliques, en vue de réserver la médication prophylactique à certains cas particuliers. Le problème se résume ainsi à joindre les données cliniques à celles du laboratoire, en choisissant des tests pouvant être répétés, à intervalles définis, sans éprouver, au-delà de limites raisonnables, le patient à examiner.

Les examens en question devant être d'une exécution aisée et ne pas charger d'une façon excessive le travail du laboratoire, je proposerais de suivre, dans les cas suspects, l'évolution de la coagulabilité sanguine et surtout l'évolution de la courbe de thrombocytose. Celle-ci doit être comparée à la courbe de leucocytose, ne fût-ce que pour exclure l'intervention éventuelle d'un foyer septique. En ce qui concerne l'étude de la coagulabilité, l'utilisation du dispositif de *Hartert* offre des avantages certains, puisqu'à côté de sa précision remarquable, il représente à lui seul une véritable «batterie de tests», mais il y aurait lieu de considérer aussi, comme l'avait suggéré *E. Wohlisch* (29), la question des activités antithrombiniques, en tenant compte des données établies par *W. Seegers* et al (30). On sait que ces auteurs ont décrit quatre types d'activité antithrombinique, alors que les recherches faites jusqu'ici n'ont porté que sur un seul type, correspondant vraisemblablement au groupe III de *Seegers*.

– 3. *Samuels, P. B.*, et *Webster, D R.*. Ann. Surg.
[illegible]ssion) – 5 *Sawyer, P. N.*, et *Pate, J. W.* Amer. J
par *v. Seemen* et *Binsuanger* Dtsch. Z. Chir 256, 74
22, 103 (1952) – 8 *Jurgens, R* Dtsch med. Wschr.
[illegible] The Hemorrhagic Diseases Springfield 1942. – 10. *Feissly, R.* C R. Soc. Biol. (Paris) 92, 319 (1925). – 11. *Heusser, H* Dtsch. Z Chir 210, 132 (1928) – 12. *Hartert, H.* Dtsch. Arch. klin Med. 199, 284 (1952) – 13 *Michon, P* Sang 25, 282 (1954) – 15 *Feissly, R.*, et *Ludin, H* Rev Hémat. 4, 481 (1949) – 16 *Wright, Helen P.* Proc roy. Soc. Med 50, 197 (1947) – 17. *v. Kaulla, K. N*. et *Vock, R* Dtsch Z. Chir. 256, 74 (1942). – 18 *Rosenthal, N* J. Amer. med 84, 1887 (1925) – 19 *Normann, E* Dtsch Z. Chir. 212, 166 (1928) – 20 *Kristenson, A* Acta med scand. 69, 453 (1928). – 21 *Kojima, S.* Arch. klin Chir. 174, 216 (1933) – 22 *Del Bello* et *Bandiera* G ital Chir. 10, 110 (1954) – 23 *Moolten, S E* Trans. N Y. Acad Sci. 13, sér. II, 4 (1950). – 24 *Copley, R L*, et *Houlihan, R B* Fed. Proc 4, No 2 (1944) – 25. *Luscher, E* Helv. physiol. pharmacol. Acta 11, 64 (1953) – 26. *Sawitzki, J. P*, et *Werman, R.* Amer J clin. Path. 22, 1175 (1952) – 27 *Wright, I. H*, et *Minot, G R* J exp. Med 26, 395 (1917) – 28 *Stefanini, M.*, et *Silberberg, G H.* Amer. J. clin. Path 21, 1030 (1951) – 28 bis. *Roskam, J*, et *Fontaine, R.*· Thrombose veineuse. Masson, Paris 1950. – 29 *Wohlisch, E.* Klin Wschr. 21, 208 (1942). – 30 *Seegers, W. H*, et al.: Amer J Physiol. 176, 97 (1954)

... assez caractéristique. O
septenaire, peut être considérée avec *v. Kaulla* et *Vock* (17) comm... sanguine tardive, se maintenant vers la fin du pre
une courbe de thrombocytose ...

... uer que le p
... à une thrombose
qu'elle n'a même ... (19) et *Krista...* ... déjà en 1925 par *Rosenth*

... la formation d'une
reste encore ouverte. D'excellent ... de la thrombocytose, il faut reconnaî...

... de la moelle osseuse. ... d'origine tissulaire – agiraient comme stimulants

Notons ici que la réaction médullaire génératrice de thrombocytes aurait pour effet de jeter dans la circulation des plaquettes jeunes, particulièrement adhésives (*H. P. Wright*, l. c.). Il conviendrait en outre d'établir une distinction entre l'accolement des plaquettes aux parois mouillables et l'agglutination interplaquettaire, car les thrombocytes fixés subissent la métamorphose visqueuse, alors que ce phénomène ne s'observe pas dans la simple interagglutination (*Copley* et *Houlihan* [21]).

En ce qui concerne la mesure de cette adhésivité, j'ai pu constater – après de nombreux essais – que le dispositif de *H. P. Wright* est de beaucoup le plus avantageux; j'utilise à cet effet le sang du sujet dilué ãã avec une solution de citrate Na à 0,005 M, et les numérations plaquettaires sont faites au temps zéro et après 60 minutes de rotation, à 25° environ.

La fonction thrombocyt...

possible to see only the corresponding vascular cerebral district. This particular fact is referred by most authors (3) to the pressor balance conditions between both carotids and vertebral systems.

In the internal carotid thrombosis cases such conditions result variously modified. The *common contralateral carotid injection is followed in most cases by* a more or less complete visualization of the carotic circulation of both hemispheres; in other cases the vertebral artery injection makes it possible to see the carotic circulation of the hemisphere homolateral to the obliterated vessel, in other cases the contrast from the external carotid, by way of the ophthalmic artery, reaches the carotic syphon above the obliterated carotic segment.

By consequence of the new hemodynamic situation, *for which the pressor balance in the* afferent basal systems results variously impaired, a collateral pathway to the ischemic area is established, and the circulatory conditions in the cerebral territory result modified.

It results that, in the cases of internal carotid thrombosis, the collateral supply is conditioned to an adjustment in which both the cerebral and extracerebral circulations are engaged (4). In most of the observed cases the collateral supply is established by the contralateral carotid by way of the anterior communicating artery.

In fig. 1 A and B are schematized the angiographical aspects of the new hemodynamic situation: the morphological findings of the collateral pathway and the most adequate

anastomosis, is established a *collateral circulation to the main cerebral trunks* of the obliterated internal carotid.

This collateral supply pathway, from the morphological point of view, presents a considerable lenght and is constituted by segments of not uniform calibre. From the hemodynamic point of view this produces certain conditions which slow down the blood flow; and the middle cerebral area (opercular arteries territory in particular) homolateral to the obliterated vessel

assumes a direction opposite to the normal

In effect the anatomo-pathological findings shown by the various authors (5) demonstrate that the most serious damages occur in the middle cerebral and opercular arteries areas.

The particular *morphological situation requires an adequate hemodynamic adjustment* on the cerebral and extracerebral districts. This adjustment requires a modification of the circulatory regulation in both carotids and vertebral systems. From the bilateral carotic and vertebral angiograms, in the majority of the cases, the most evident modifications concern the interrelationships between the two carotid systems The contralateral angiography shows a *more or less complete visualization of the circulation of both hemispheres*. The clinical examination shows an evident increase of the amplitude and the validity of the contralateral carotic poulse The oscillographical findings sometimes present an asymmetry between the two sides, and in these cases it is evident a prevalent amplitude of the contralateral brachial poulse.

These *conditions can be variously modified because, according to the clinical* and anatomopathological findings (5), the internal carotid thrombosis is not an isolated manifestation. It is generally associated to an angiocardiopathic process, which, from its distribution, extention and seriousness, variously impairs the rising, the steadiness and the adequacy of the collateral supply.

P... . . . .

coagulabilité sanguine, 2. le comportement des ... tests suivants paraissent avantageux: a) Eta ... portant sur la période pré- et post-opératoire ... test de résistance à l'héparine, pratiqué sur le sang complet

Zusammenfassung. Um eine Th...

... Koagulation, 2. das Verhalten der Thrombocyten. Vom praktischen Standpunkt aus ist vorteilhaft, zu bestimmen a) die Thrombocytenzahl vor und nach einem chirurgisch Eingriff (Kurve vom 3. bis 15. Tag), b) die Heparinresistenz ...

Summary. ...
use of several
... the classical conception of the origin of thrombosis it is essential to examine 1. the coagulating capacity of the whole blood, 2. the behaviour of the thrombocytes From a practical point of view, the following tests are advocated 1 Determination of the thrombocyte count once before operation and subsequently from the 3rd to the 15th day after operation 2. The most suitable method for checking the coagulating capacity is the heparin resistance test performed on whole blood

Physiopathological Remarks on 21 Cases of Internal Carotid Thrombosis at the Neck

V A. Fasano and G Broggi

University Clinic of Nervous and Mental Diseases, Turin (Italy) - Director: Prof. D. Bolsi

ca ... 21 cases of internal

... whose neurological symptomatology shows different characters of ... We present some cases of inter- extention and seriousness, in these cases the conditions of the cerebral circulation (angio- graphical examination of both internal carotids) and the general cardio-circulatory appara- tus condition (clinical, electrocardiographical, telecardiographical and oscillographical findings) have been studied.

We intend to examine the interrelationships which are established between the cerebral circulation and the general cardiocirculatory apparatus conditions and the different types of adjustment to the arterial obliteration, in a single case.

The interruption of the arterial flow to the cerebral hemisphere homolateral to the obliterated vessel is followed by hemodynamic modifications in the cerebral circulation(1) and in the extracranial territory of the main basal arterial trunks (2). In most cases observed an abnormal circulation in the angiogram corresponds to this new hemodynamic situation Usually with the injection of one of the carotids we can see only the vascular cerebral territory homolateral to the injected artery, and the vertebral artery injection makes it

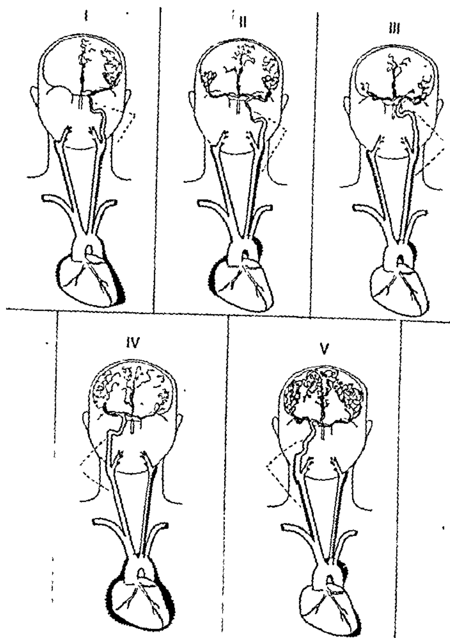
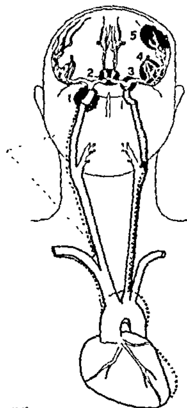


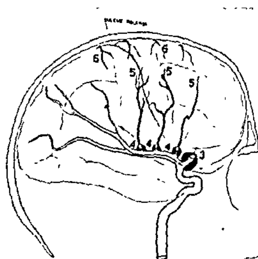
Fig. 2 Schemes of morphological cardiovascular changes in some cases of internal carotid thrombosis at the neck. – In dark are represented the aorta arch and cardiac diameters modifications from the telecardiographical findings. – The outlines of the common carotids are modified in accordance with the clinical findings on the amplitude and validity of the poulse at the neck.

The oscillographical findings do not present particular modifications. In case 1 the clinical and electrocardiographical examination show serious cardiac damage (myocardiosclerosis hypertensiva).

Case 3 and 4 – Symptoms rising acute

Initial neurological symptomatology. in case 3 hemiparesis, in case 4 hemiplegia, hemianesthesia, hemianopsia and aphasia. Further clinical evolution in case 3 quick and complete recovery; in case 4 no recovery after two years.





B: Topographic situation of the sylvian and opercular arteries in relation to the collateral supply (right internal carotid artery obliteration.) The collateral blood flow arrives to the sylvian group corresponding to the obliterated vessel by way of the horizontal tract of the anterior cerebral artery (3). – The arrows in 3 and in 4 show the modifications of the blood flow required for an adequate collateral supply to the sylvian group (3) and opercular arteries (4, 5)

the extention and seriousness of the initial neurological symptomatology, the further evolution and the functional recovery degree.

Case 1 and 2 – Symptoms rising gradual

Initial neurological symptomatology: in case 1 hemiparesis, in case 2 monoparesis. Further clinical evolution: quick and progressive aggravation withouth recovery.

Angiographical findings The contralateral angiography shows in both cases an angiopathic process diffused in the cerebral circulatory district.

In case 1 the contralateral internal carotid presents in the extra- and intracranial parts an evident lumen calibre reduction. The corresponding hemisphere circulation is uncompletely visualized It is not possible to visualize the cerebral circulation corresponding to the obliterated vessel.

In case 2 it is evident a lumen reduction at the contralateral carotid syphon. The contralateral angiography visualizes the cerebral circulation of both hemispheres. The cerebral vessels present a

Pluralité des mécanismes pathogéniques et utilité des associations thérapeutiques à effet synergique dans la maladie thrombo-embolique

J. Roskam et J. Hugues

Institut de Clinique et de Pathologie médicales, Université de Liège (Belgique)
Directeur: Prof. J Roskam

C'est à un double propos que répond le présent rapport, à savoir 1. stimuler des recherches u sujet de certains problèmes de physiologie pathologique dont l'étude est à nos yeux trop eu avancée et qui, d'intérêt général, concernent aussi bien la thrombose et l'hémostase ontanée que l'immunité naturelle; 2. tirer les conséquences thérapeutiques logiques de uelques expériences concernant ces problèmes et qui témoignent de la complexité pathoénique de la maladie thrombo-embolique

Notre sentiment est en effet que l'actuelle conception de la thrombose et de l'arrêt des aignements est trop unilatéralement axée sur la coagulation sanguine, telle qu'on peut étudier in vitro. Certes, nombre de découvertes capitales ont été effectuées au sujet de cet nportant problème biochimique. Mais tant de progrès doivent pas nous cacher cette érité première qu'un thrombus blanc, élément essentiel dans le développement de la malaie thrombo-embolique, et d'autre part un caillot cruorique, résultat de la gélification du ang in vitro, sont deux formations totalement différentes.

I. Pluralité des mécanismes pathogéniques dans la maladie thrombo-embolique

Une première notion d'importance fondamentale doit être rappelée au début de ce chaitre c'est le fait que toute thrombose vasculaire débute par la constitution d'un thrombus ılanc, lequel n'est initialement qu'un agglutinat de plaquettes accolé à l'endothélium lésé. Secondairement, cet agglutinat auquel s'associent bientôt des leucocytes, voire d'assez ares hématies, puis quelques tractus fibrineux se double d'un thrombus rouge, dit aussi «de propagation», de plus en plus semblable à un caillot cruorique formé in vitro.

Un autre fait est à souligner c'est l'identité du thrombus blanc formé au contact d'un ndothélium lésé et de celui qui se constitue dans un shunt de collodion inséré dans la cirulation d'un mammifère, ou encore au contact d'un fil passé au travers d'un vaisseau. De semblables agglutinats de plaquettes se développent également autour de particules étrangères, microbes ou levures par exemple, injectées dans le sang circulant ou encore ajoutées à du sang in vitro

1. *L'«opsonisation naturelle», primum movens de la thrombose.* L'identité de ces divers agglutinats plaquettaires va nous faire considérer un aspect assez peu étudié jusqu'ici de la pathogénie des thromboses, et c'est la nature du processus déterminant l'agglutination des plaquettes.

Des pneumocoques très virulents se multiplient dans le torrent circulatoire d'un lapin sans devenir des centres d'agglutination de plaquettes alors qu'injectés au sein de ses vaisseaux, des microbes non pathogènes, des hématies d'une espèce animale différente, des particules minérales se couvrent d'un manteau de plaquettes avant d'être éliminés de la circulation. Ce *«platelet loading»* est un phénomène quasi immédiat.

De même, alors que du sang circulant glisse sur un endothélium sain sans lui abandonner aucun élément figuré, ce même endothélium, sitôt qu'il est lésé, se met généralement à retenir les plaquettes

Angiographic ...
morphological

t
aoi

of
cas
(... acute. ... rther clinical
Initial neurological ...

hemispheres

Extracranial ... examinations Lack of the common carotid poulse corresponding to the obliterated vessel Evident increase of the contralateral carotid poulse. The oscillometrical findings show an increased amplitude and validity of the brachial poulse contralateral to the obliterated vessel Normal cardiological findings.

Conclusions. – These cases represent the most common clinical aspects of the internal carotid artery syndrome From the clinical point ... of the distribution, evolution and seriousness of ... relationships between the ... to the thrombotic oblit...

... *H*, *Cabises, F.* et al J Neurosurg. 1951/I, 38 – 2. *Sweet, W.*, and *Bennet, H* J. Neurosurg 1948/II, 178. – 3 *Riechert, T* Die Arteriographie der Hirngefässe. Urban & Schwarzenberg ed Berlin 1949 – 4 *Fasano, V. V.*, *Maspes, P E.*, and *Broggi G* ... – 5. *Maspes, P E*, and *Fasano V* ...

... considered The different clinical pictures a... various degree of collateral supply. A correspondence between the cereb... circulation and the general circulation in the clinical physiopathology is suggested

Zusammenfassung. Es wurden einige pathophysiologische Gesichtspunkte bei Thrombosefallen der Arteria carotis interna in klinischer ... torischer Hinsicht beschr...

... (... cas) de thr... bo ... de vue clinique angiogr... La variété des manifestations ...

matique très important et un éventuel facteur plaquettaire, fonction de l'âge de ces éléments. Ces travaux nous paraissent importants, car ils semblent pouvoir amorcer de façon quantitative l'étude du processus plasmatique si mystérieux encore dont dépendent à la fois la thrombose, l'hémostase spontanée et certains phénomènes immunologiques.

3. *Le ralentissement circulatoire.* Un dernier facteur pathogénique mérite enfin d'être considéré. *C'est l'hémodynamique circulatoire Manifestement déficiente, elle correspond* à la «stase» dont le rôle dans l'étiologie de la maladie thrombo-embolique est bien connu. Un tel ralentissement circulatoire semble souvent constituer une cause indirecte, mais déterminante de thrombose: ainsi la stase dans les membres inférieurs d'un sujet alité et la compression des vaisseaux par le poids même des membres immobiles peuvent altérer la nutrition des parois vasculaires, léser leur endothélium.

Mais l'hémodynamique joue aussi un rôle favorisant qui n'est pas à négliger. Le ralentissement circulatoire entraîne suivant les auteurs, une «margination» des plaquettes augmentant leur contact avec l'endothélium lésé. Il s'ensuit apparemment une plus longue mise en contact d'un nombre plus grand de plaquettes avec la paroi endothéliale opsonisée, une croissance plus rapide du thrombus.

Un autre aspect du rôle de l'hémodynamique circulatoire dans la pathogénie de la thrombose nous a été révélé par la cinématographie du début de ce processus. Aux premières plaquettes qui ont adhéré à l'endroit lésé viennent s'en accoler de nouvelles. Il en résulte un agglutinat de volume croissant qui empiète de plus en plus sur la lumière du vaisseau. La pression qu'exerce le sang sur l'extrémité du thrombus située en amont ira aussi en augmentant, et souvent finira par arracher en tout ou en partie l'amas de plaquettes, pour en faire un embol. *Aussitôt le thrombus se reformera et ces alternatives de croissances et d'arrachements* pourront se succéder pendant un quart d'heure, une demi-heure, une heure. On conçoit dès lors que, plus rapide sera la circulation sanguine, plus élevée la pression en amont du thrombus, plus grands seront les obstacles à son édification.

Plus tardivement, le thrombus blanc étant solidement ancré à la paroi vasculaire et interrompant la circulation, il se produira une banale coagulation du sang stagnant en aval, semblable à celle qui gélifie du sang in vitro. A ce moment, le rôle de la thrombine sur les plaquettes, celui de la rétraction sur la croissance du thrombus, tels qu'envisagés par *Quick* seront indiscutables. Mais aussi longtemps que la circulation dans le vaisseau persistera ou que se produiront des remous sanguins au voisinage immédiat du thrombus, il est vraisemblable que la simple agglutination plaquettaire ainsi que l'opsonisation et les facteurs hémodynamiques dont elle est tributaire, continueront à jouer un certain rôle dans la pathogénie de la thrombose. D'où l'aspect bigarré de certaines parties des thrombus, alternativement blanches et rouges; d'où aussi leurs aspérités, leurs «crêtes de Zahn» légèrement saillantes et correspondant aux zones plaquettaires alors que la fibrine se contracte entre ces crêtes.

II. Utilisation des thérapeutiques synergiques dans la maladie thrombo-embolique

Dans le précédent chapitre, nous avons souligné l'extrême importance, à l'origine même de la maladie thrombo-embolique, du phénomène de l'adhésion plaquettaire. Nous avons évoqué ses relations avec la coagulation sanguine. Cette dernière, telle qu'elle s'opère in vitro, nous a paru surtout intervenir dans la formation du thrombus rouge ou de propagation

statistiques témoignent de l'excellence des anticoagulants dans la prophylaxie de la throm-

une telle modification, même quand elle conduit à un «emplaquettement» et non, faute de phagocytes, à une phagocytose

Que savons-nous de l'opsonisation ? Grâce à l'étude de l'emplaquettement, deux catégories de faits importants, tout au moins à nos yeux, ont été établis au sujet de l'opsonisation naturelle, c'est-à-dire de celle qui résulte de l'action du plasma (ou du sérum) d'animaux non immunisés, à savoir

a) L'opsonisation naturelle est inhibée par des f... travent la coagulation ...

conséquent ... des staphylocoques

... a déterminé et p... lent à ces dernièr... par eux ne fasse apparaître les premiers filaments, une heure environ

Ces faits suggèrent évidemment l'existence d'une certaine relation entre la coagulation d'une part et d'autre part l'opsonisation des plaquettes ... ion de l'agglutination

... l'adhésivité des plaquettes ... l'attention ... Vroman.

... du plasma. Ainsi Sa...

... un facteur pla...

mes, ou à de très légers attouchements de la plaie, la durée des saignements se trouve davantage allongée (+ 3 min. 31 sec.).

De même, si une certaine dose d'héparine prolonge le temps de saignement moyen d'un lot de lapins de 86 sec., si la seule dénervation sympathique de l'oreille d'un autre lot de lapins l'accroît de 60 sec., des animaux soumis à l'action combinée de ces deux facteurs présenteront, sous leur double influence, des hémorragies incoercibles dont la durée moyenne excédera de plus de 12 min. celle des saignements de contrôle.

Ces expériences montrent que des modifications de l'hémodynamique locale peuvent considérablement amplifier l'action d'un anticoagulant sur la formation d'un thrombus blanc.

3. *Déductions thérapeutiques.* On s'accorde aujourd'hui à reconnaître que la maladie thrombo-embolique se développe: a) au niveau d'un vaisseau apparemment altéré au moins dans ses propriétés physiologiques; b) chez des sujets qui s'y trouvent prédisposés par leurs antécédents personnels, voire familiaux, leur âge, leur sexe, leur constitution; c) à l'occasion d'un processus modifiant de maintes façons l'état du sang (nombre de plaquettes, leur adhésivité, rapport albumine/globuline, etc.); d) un ralentissement local, voire général de la circulation jouant souvent un rôle au moins favorisant, sinon – parfois – déterminant, à l'origine de la maladie.

Ce rôle de la stase circulatoire a conduit à une thérapeutique dont les statistiques laissaient bien augurer, savoir le recours à diverses mesures favorisant la circulation sanguine (gymnastique respiratoire, massage, mouvements passifs et actifs des membres [si possible à l'aide d'un appareillage approprié] le malade étant alité, lever précoce des opérés et accou-

peutiques destinées à combattre la stase. De l'exposé de nos travaux, il résulte que ces mesures gardent leur importance et que l'on doit s'attendre à un effet «potentialisé» si on les associe aux médications anticoagulantes

Le lecteur trouvera de nombreuses indications bibliographiques concernant la matière de ce mémoire dans. *Jorpes, J E.* · Heparin in the treatment of thrombosis. Oxford University Press, London 1946. – *Moolten, S. E., Vroman, L., Vroman, G. M. S.*, et *Goodman, B.* Arch. intern. Med 84, 667 (1949) – *Quick, A. J* The physiology and pathology of hemostasis Lea & Febiger, Philadelphia 1951. – *Roskam, J.* 1. L'hémostase spontanee. Masson, Paris 1951; 2. Arrest of bleeding. C. C. Thomas, Springfield 1954. – *Roskam, J.*, et *Fontaine, R* . Thrombose veineuse. Masson, Paris 1950

8, 1091 (1953).

Résumé. La prévention et la guérison de la maladie thrombo-embolique par les anticoagulants ont orienté l'attention vers le rôle de la coagulabilité sanguine dans la genèse de cette affection, aussi (mais à un moindre degré) vers celui qu'y joue l'agglutinabilité propre des plaquettes

D'autres facteurs pathogéniques doivent être considérés, à savoir 1. le processus grâce auquel l'endothélium lésé agglutine les plaquettes, 2. l'influence de la stase sur cette agglutination.

L'accolement des plaquettes à l'endothélium ne paraît pas pouvoir être empêché par la

'anticoagulants. Il est aussi

r son plein effet dans la pré-

ation en 1941
... de loin inférieurs à
... ssés par ceux que

... une technique dérivée de celle de *Chambers* et
... par l'une ou l'autre solution anticoagulant ...
veinules est sectionnée ...

... conditions, une solution d'héparine à 5% inhibe de façon complète et irréversible tout accolement plaquettaire aux lèvres de la plaie. Des concentrations de cet anticoagulant de l'ordre de 2,5% ou de ... 0% ne permettent qu'exception ... tout à fait inefficace. Abaisse ... et à 1 ou 0,5% celui de citrate trisodique, un thrombus d'aspect normal se constitue, mais ici le sang continue à soudre au travers de sa masse et là l'hémostase n'est que ..., les récidives nombreuses et de durée croissante. Enfin des ... ettent les ... 025%, dix fois supérieures ... mentales

... en injectant à l'homme 100-150 ...
... par jour (concentration ...
... et la fragilité des ... ostatiques formés

... spontanée dont la

... par rapport aux témoins – la durée des hémorragies provoquées (+50 sec.) si la technique de mesure comporte une immobilisation parfaite de l'oreille. Si, par contre, la technique utilisée expose l'oreille à des déplacements, même mini-

Die verschiedenen Aufgaben im arteriellen, kapillären und venösen Stromgebiet beeinflussen und ändern die chemischen und chemophysikalischen Zustandsbedingungen und Eigenschaften des Blutes und seiner Strömungsart gemäß den Einwirkungen und Erfordernissen der durchlaufenen Gewebe- und Organgebiete. Die Gefäße sind dabei nicht bloße Leitungs- und Durchflußrohre und Deiche, sondern darüber hinaus in *allen* ihren Strecken Triebmotoren und heterorhythmisch arbeitende Unterstützer der Herzmotorik. Weiter und nicht zuletzt sind sie die biologischen Protektoren des Blutes und seiner Physikochemie. Die *Endothelien* schützen zweifellos mit einem *«Endosekretin»* das Flüssigbleiben und damit den *Gleitfluß des Stromes. Die Gefäßmuskulatur,* die vasalen *Nervengeflechte* und die interstitiellen Geweberäume haben in Wechselverpflichtung und -wirkung zusätzliche Wächteraufgaben. Gefäße und Blutstrom sind damit auch Regulatoren der *«Grundwassergebiete» im intercellularen Kammersystem der Gewebe und Organe.*

Der maligne Großthrombus entsteht, sicher unter dem Einfluß von Anfang an schlecht geformter *«Wurzelthrombosen» der kleinen Waden-, Fuß- und Beckenvenen,* in einer langen freien Strecke der großen Venenbahn *rasch, gelegentlich fast momentan.*

Jeder Mensch hat chemisch und biologisch seinen eigenen persongebundenen Blutstrom. Er ist der Quell der *biologischen Chemo-Individualität.* Diese chemische, «humorale» Individualität wird vor allem durch unseren großen Innenchemiker, die Leber, und das reticulo-endotheliale System, dann durch vitalisierende, steuernde und schützende Zuflüsse aus dem Endokrinium (Schilddrüse und Nebennieren), aus dem neurosekretorisch-hypophysären System, aus dem Knochenmark und wahrscheinlich verschiedenen anderen «Gewebesekretionen» geschaffen.

Unter biopathologischen Änderungen des «Blutklimas» ändert auch dieser so besondere Individualsaft. Gegenüber dem *«gesunden», quasi «normalen» Thrombus,* dessen Eigenschaften und «Gesundheitszeichen» die saubere, «kristallrichtige», faden-molekulare Auskristallisierung der Fibrinfäden seine langsame Wachstumsreifung, seine innere und Zug- und Stromwirbelfestigkeit und seine feste, zuverlässige Verbindung mit der Gefäßwand sind, hebt sich der *«krankhafte Thrombus der malignen Fernthrombose»* durch *eigentliche pathologische Merkmale ab.* Er entsteht übermässig rasch, seine kristallinoiden Fibrinfäden sind liederlich gebaut und schlecht verfilzt (substrukturelle oder leptonische Pathologie: «Kristallpathologie») (1), seine elasto-mechanische Durchreifung, seine Synärese und Gelisierung sind schlecht, kein Wunder, daß dieses lockere, mürb-zerbrechliche Bauwerk keinen gegenüber äußeren und Stromeinwirkungen gesicherten Klebehalt an der Gefäßwand findet. Kein Wunder auch, daß ein solcher morscher Gerinnselzylinder wie schlechter Gips abbröckelt und abgeschwemmt wird.

Um diesen «biologischen Fremdkörper» legt sich als muskuläre Reaktion eine aktive, mehr oder weniger langstreckige Kontraktion der Venenwand. Sie *kann* mit ihrer Kraft im günstigsten Falle den Störefried festhalten, ihn über eine synäretische Verfestigung klebefester machen und ihm über eine nötige Anklebefrist die erforderliche Wandverankerung geben. Fehlt diese Schutzkontraktion oder spielt sie am falschen Ort, an der Bruchstelle des Thrombus, so wird dieser das Spiel von durch die plötzliche Rückstauung des Venenblutes oder durch Körperbewegungen aufgewirbelten Stromschnellen.

Unter Krankheitsbedingungen, zu denen chirurgisch die «Maladies posttraumatiques» und die «Maladies postopératoires» gehören, nehmen diese Funktionseinheiten nicht bloß am örtlichen Geschehen teil, sondern, als wichtige und entscheidende Teile des Ganzen, auch an den Mitreaktionen dieses Ganzen. Um nur ein Beispiel zu nennen: Wir wissen heute, daß gerade auch die Venen an und in ihren Intimae, aber auch in ihren Muskelmänteln und Nervengeflechten *Ziel- und Auswirkungsorte verschiedenster allergischer Noxen* sind,

vention et le traitement de la thrombose, être associée à une thérapeutique améliorant les conditions circulatoires, principalement au niveau des vaisseaux les plus menacés (mobilisation précoce, exercices respiratoires, massage, etc.).

of platelet adhesivity in the pathogeny of this disease.

Other pathogenic factors are to be considered: 1. the modification of the endothelium which leads to platelet loading, 2. the role of blood stasis in thrombus formation.

The lessened coagulability resulting from therapeutic doses of anticoagulants does not hinder *in itself* the platelet adhesion to the damaged endothelium. This depends also upon local hæmodynamic conditions.

It follows therefore that anticoagulants *must* be combined with therapeutic measures improving the circulation of the blood (early movements of the limbs, avoidance of restrictions to respiration, etc) in order to increase their efficacy.

Zusammenfassung. Die Verhutung und Heilung der thrombo-embolischen Krankheit durch die Antikoagulantien haben die Aufmerksamkeit auf die Rolle der Blutgerinnungsfähigkeit bei der Entstehung dieser Krankheit sowie auch – allerdings in einem geringeren Grade – auf die Rolle der Verklebungsfähigkeit der Plattchen gelenkt.

Weitere pathogenetische Faktoren kommen in Betracht, nämlich:

1. der Prozeß, in welchem die Plattchen von dem beschädigten Endothelium agglutiniert werden,

2. der Einfluß der Blutstase auf diese Agglutination

Die Adhäsion der Plattchen am Endothelium scheint von der sich aus der Anwendung therapeutischer Antikoagulantiendosen ergebenden verminderten Gerinnungsfahigkeit des Blutes *allein* nicht verhindert werden zu konnen. Diese Adhäsion hängt mit den örtlichen hämodynamischen Bedingungen eng zusammen.

Daher *muß* das antikoagulierende Heilverfahren, um sich in der Verhütung und Behandlung der Thrombose vollig auszuwirken, mit einem therapeutischen Verfahren zusammengehen, das darauf abzielt, die Kreislaufsbedingungen hauptsachlich in den meistbedrohten Blutgefäßen zu verbessern (Prophylaxe der Blutstromverlangsamung durch Bewegung Atmung und Massage).

Die morbide Fernthrombose als konstellationspathologisches Phänomen

C. Henschen, Basel (Schweiz)

Der Kliniker ist Verwalter und Schutzer des Lebendigen, welches immer ein Ganzes ist Dazu die thematische Konfession! Das «Selbstverstandliche» ist uns so oft am wenigsten

zum Tode. Blut außerhalb der Stromkanale bleibt nur unter künstlichen Bedingungen für eine gewisse Zeit ungeronnen und damit «nativ» korperverwendbar; Blutgefaße ohne Blut veroden, weil sie sinn- und zwecklos geworden sind, wenn sie nicht in bestimmten Funktionskreisen als sogenannte «serose Kanale» fungieren.

ler Tragik, wo anscheinend unbedrohte, ja bluhende Leben ohne Vorzeichen und Warnsignale vom Embolienfeil getroffen werden.

haft klinische Behandlung beruht auf einer Korrelationstherapie. Mit anderen Worten: Jede Behandlung eines Kranken geht von der *«Kline», vom Krankenbett, nicht vom «Laboratoriumsmenschen»* aus. Auch in der Verhütung und Behandlung der «maladie thrombosante» steht die «Kline», die genaue ärztliche Gesamtuntersuchung und eine «das Ganze ordnende Therapie» im Vordergrund. Die «Chemotechnik» des Blutes allein geht dabei auf eine zwar *wesentliche, aber nicht die alleinige Fehlleitung der Körperfunktionen, was gerade auch für* die maligne Fernthrombose gilt, welche ja vom Wachstumsabschluß bis ins hohe Alter immer nur ein zum Glück zahlenmäßig nicht großes Kontingent von Menschen trifft. Die Eukolloidalität ist Lebensbedingung des Blutes; sie ist ihrerseits Erzeugnis des ganzen Korpers

1. *Henschen, C:* Schweiz. med. Wschr. 67, 9 (1937) – 2. *Henschen, C* Helv. med. Acta 6, 922 (1940). – 3. *Henschen, C.,* Arch. klin. Chir. 173, 488 (1932). – 4 *Henschen, C.* Arch. klin. Chir. 167, 825 (1931). – 5. *Kettler, L. H.,* Ergebn. allg. Path. path. Anat. 37 (1954). – 6. *Henschen, C.,* und *Becker, F.:* Schweiz. med. Wschr. 67, 438 (1937).

Zusammenfassung. Blutgefaßwand und Blut sind von ihrem ersten embryonalen Gestaltungs- und Funktionsgesetz her eine funktionelle Einheit Sie bleiben auch bei der Thrombose «pathobiotisch» verbunden Die «maligne» Fernthrombose ist nicht an eine schicksalsmäßige und dauernd vorhandene «thromboplastische Konstitution» gebunden. Sie ist Folge und Ausdruck einer Konstellationspathologie · Eine gestorte Fermentlage des Blutes schafft zusammen mit «pathobiotischen» Gegebenheiten des zentralen und autonomen Nervensystems des Endokriniums und der Leber, des chemischen Hauptprotektors des Körpers, die «thrombopathische Konstellation»

Résumé. Les parois des vaisseaux sanguins et le sang forment une unité fonctionnelle Ils se présentent même pendant la thrombose sous la forme d'une unité «pathobiotique». La

guins, auxquels se joignent des états «pathobiotiques» du système nerveux central et autonome, des glandes endocrines et du foie, protecteur chimique principal de l'organisme

Summary. Vascular wall and blood are—originating from the first embryologic law of formation and function—a functional unity. Also during thrombosis, they remain "pathobiologically" allied The "malignant" distant thrombosis is not connected with fate, or with a "thromboplastic constitution". It is the consequence and expression of a pathological constellation *disordered ferment condition of the blood with pathologic states of the central* and autonomous nervous system, of the endocrine system and of the liver, the main chemical protector of the organism.

alimentarer, infektiöser, endotoxischer usw. Wir wissen weiter, daß das zentrale Nervensystem, das Endokrinium und das autonome System als Wächter dieser vaso-hämatischen Symbiose fungieren, nicht zuletzt als solche des Blutes selbst.

Eine hervorstechende Eigentümlichkeit der Th... *wellen*, besonders unter der ... Einflüsse, der elektro...

... im Anschluß ... embolisierende T... oder Geburt ode... ...eben. solche anscheine... Die Thrombosebereitschaft ist da... und dauernd vorhandene «thromboplastische Konst...» gebunden.

Die Thrombose ist Folge und Ausdruck einer *thrombosemachenden Situationslage*, einer *Konstellationspathologie* im Sinne von *Tendeloo*. Die Thrombosebereitschaft des Blutes beruht auf einer Störung seiner Fermentlage: Experimentell ist erwiesen, daß gewisse Fermente im elektromagnetischen Wirkungsfeld aktiviert, andere darin entaktiviert werden, elektromagnetische Strahlungen seitens bestimmter Wetterfronten, das Elektrofeld der Atmosphäre und ihrer Elektrizitätsträger, die positiven und negativen Luftionen, wirken damit auf elektromagnetisch empfindliche Fermentsysteme des lebenden Organismus. Andere Störungen der Gleichgewichtslage der vaso-hämatischen Funktionseinheit kommen aus endogenen Pathochemismen. Die pathische Konst... same Reaktionsgebiete der Gefä... gewebe ... lationsl...

...umschwung...

I... an die Thro...

a... *Umgebu... regulierung*». Wer in der malignen T... Konstellationssyndrom sieht, wird weiter Verteidigungs- und Angriffsfronten besetzen. Stärkung des Allergiekorrektors, der Leber Ausschaltung infektiöser Streuherde, Sicherung des Kreislaufes; vor allem auch Ersatz der ausfallenden oder lahm gewordenen Venomotorik mit nach dem «Baynton-Prinzip» angelegten Siggschen Beinverbänden. Wir haben seinerzeit in der Basler chirurgischen Klinik eine wirksame *gleichzeitige* «Umstimmung» von *Blut* und Gefäß*wand* erreicht durch präoperative Bestrahlung der Gebiete der Wurzelthrombosen und der großen Züge der Beinvenen mit schwachen Röntgendosen (6).

Die Heilkunde dankt der Chemie für die so wirksamen Heiler des Blutes, welches ja der emsige Mittler der Lebensprozesse ist. Doch bleibt ein «letzter Erdenrest» von erschütternd-

Tableau 1

Valeurs moyennes, déterminés par électrophorèse sur papier dans le plasma et dans le sérum des trois groupes de cas

Groupes	% protéines totales plasma						% protéines totales serum					
	Alb.	α_1	α_2	β	φ	γ	Alb.	α_1	α_2	β	φ	γ
I	52,5	2,5	11,1	13,4	3,9	18,6	59,8	2,9	11,9	16,4	5,1	11,4
II	53	3	10	14,7	–	18,3	56	1,1	12	15,8	–	12,3
III a	54	2,3	8,6	16,2	–	19	54	1,7	8,8	20	–	18,2
b	55,6	3	9	12,6	–	19,6	57	0,6	11	16	–	15,3
c	57,6	2,3	9,3	12,3	–	18,3	50,7	3	12,3	14,6	–	10
d	51	1,6	7	14	–	25	60,6	1,3	10,6	14,6	–	11

d) dérivé dicoumarolique (marcoumar. par voie intraveineuse, 10 mg par jour pendant 1 à 2 jours);

e) vitamine K_1 (1–2 ampoules par jour).

Les différences entre les valeurs moyennes normales du premier groupe et celles obtenues chez les lapines où on avait trouvé une thrombose ne sont pas très évidentes: légères modifications des fractions plasmatiques in toto et des diminutions de la fraction albuminique et de la globuline α_1 du sérum. Dans le sérum comme dans le plasma, le composant φ disparait.

Pendant la thérapie anticoagulante on observe les variations électrophorétiques les plus évidentes et les plus caractéristiques.

L'héparine provoque une augmentation nette de la β-globuline tant dans le plasma que dans le sérum On remarque aussi une diminution de la fraction α_2 tant dans le plasma que dans le sérum, et de la fraction albuminique dans le sérum.

Après application de sulfate de protamine, on observe une tendance à la normalisation des valeurs.

Les substances fibrinolytiques montrent des variations évidentes de la fraction albuminique, avec une forte diminution de la fraction sérique et augmentation de la fraction plasmatique. Les fractions globuliniques ne se modifient que très peu.

Dans la thérapie avec des dérivés du dicoumarol, nous avons observé, en comparaison avec les valeurs normales, des différences considérables, surtout dans le plasma On assiste en effet à une forte augmentation de la fraction γ, à une diminution modéré de la fraction α_2 et légère pour α_1.

Au contraire, en administrant de la vitamine K_1, on a une correction des données électrophorétiques vers les valeurs normales avec diminution des γ.

Des recherches histologiques en série et le test de l'urée entre autres, contrôlent et complètent les *résultats obtenus*.

Résumé. Grâce à la microélectrophorèse sur papier, on a déterminé chez plusieurs groupes de lapines le comportement des fractions protéiniques du sérum et du plasma dans les cas de thrombose veineuse expérimentale et pendant l'administration d'anticoagulants du type héparinique, fibrinolytique, dicoumarolique et de leurs antidotes.

Les données électrophorétiques ont été complétées dans les divers groupes par des recherches histologiques en série et par des évaluations de la coagulation du sang (ensemble prothrombinique et test à l'urée).

Pendant la formation du thrombus, les modifications ont été peu évidentes Pendant la

Le comportement des fractions protéiques, déterminées par électrophorèse sur papier, dans la thrombose veineuse expérimentale et lors de son traitement par les différents anticoagulants

E. Revelli et S. Barbanti

Clinique Obstétricale et Gynécologique de l'Université de Turin (Italie) – Directeur: Prof. G. Dellepiane

Cette étude expérimentale fait partie d'un groupe de recherches récentes qui mettent de plus en plus en évidence les rapports étroits entre protéinémie et coagulation du sang et qui ont pour but de contribuer à la connaissance de l'étiopathogenèse de la thrombose.

Plusieurs auteurs sont d'avis que les variations des protéines dans le plasma peuvent avoir des répercussions considérables ...

... fractions protéiques au cours de la thrombose veineuse et pendant l'administration de différents anticoagulants.

L'appareil ...

... nous avons ... es fractions

... 200 deter...

su...

sérum, ... aussi exécuté les déterminations électrophorétiques du plasma et du

c) on a aussi effectué ces déter...

... quel on administrait différents

... s groupes, par des recherches

... de la thrombose des deux fémorales de grosses lapines nous avons employé la technique suivante: préparation ...

... chaque groupe. Le troisième groupe est divisé en cinq sous-groupes et a reçu, par voie intraveineuse, les différents anticoagulants et leurs antidotes

a) héparine (10 000 unités par jour durant ...

... 4 jours).

Remarques biochimiques dans les thromboses des vaisseaux et dans les artérites périphériques

R. Scalabrino

Ospedale Fatebenefratelli-Fatebenesorelle, IIa Divisione Medica, Milan (Italie)
Directeur: Prof. R. Scalabrino

Nos recherches font partie d'un vaste plan d'études qui nous ont déjà conduits précédemment à nous occuper des malades atteints d'artérites et de thrombose, dans le but d'étudier le métabolisme du cholestérol, l'oxymétrie artério-veineuse dans les membres atteints de maladies oblitérantes, quelques composantes biohumorales comme la protidémie, l'échange hormonal, le métabolisme électrolytique des tissus, le temps de prothrombine et la tolérance à l'héparine in vivo.

De l'étude de notre matériel nous pouvons tirer les conclusions générales suivantes:

1. Dans les thromboses coronariennes ou cérébrales et dans les artérites séniles des membres, l'hypercholestérolémie n'est pas constante et n'a pas la valeur d'un «test». L'épreuve par la courbe de charge au cholestérol[1] est au contraire plus fidèle. Avec celle-ci dans les artérites juvéniles de type Buerger on a une augmentation remarquable des valeurs de base, qui peut atteindre +50% des valeurs primitives. Dans les artérioscléroses, dans les thromboses cérébrales et dans les infarctus du cœur, au contraire, l'allure de la courbe présente une déflection remarquable avec des écarts de —30% par rapport aux valeurs de base (*tendance précipitante du cholestérol, diathèse précipitante*).

2. Des altérations importantes apparaissent aussi dans les vasculopathies et dans les thromboses des vaisseaux et sont dues soit au métabolisme des protides soit à celui des

[illegible]

de l'étendue plus ou moins considérable des zones nécrosées. Dans les formes de thrombose de l'âge adulte on remarque surtout une augmentation des β-globulines, qui constitue avec l'augmentation globale de la globulinémie et l'hypo-albuminémie *la marque caractéristique de l'âge présénil*. Les phospholipides sont élevés dans les formes d'artériosclérose et plutôt proches des valeurs normales dans les artérites juvéniles.

3. Dans les thromboses, comme dans les artérites juvéniles, une certaine hyperfonction cortico-surrénalienne est évidente.

4. Chez les malades de thrombose comme chez ceux d'artérite juvénile il y a une tendance thrombophilique «oscillante», comme le montre la réponse à la charge héparinique intraveineuse et le temps de prothrombine.

5. Dans les thromboses artériosclérotiques, de l'âge adulte, comme dans les vasculopathies des jeunes, il y a un état de *dysionie locale*, décelé par le dosage du Na et K dans les biopsies de muscle, prélevées dans la région irriguée par les vaisseaux compromis.

[1] La courbe cholestérolémique par charge au cholestérol a été étudiée par nous selon la méthode suivante. Chez les malades maintenus à la diète standard, et à jeun depuis le soir, le matin on détermine la cholestérolémie basale et ensuite on fait avaler 10 g de cholestérol pur et on détermine successivement les valeurs de la cholestérolémie après 1, 2, 3 et 4 heures. Par cette méthode on a généralement une hypercholestérolémie qui atteint le maximum à la fin de la 1re heure et qui diminue lentement jusqu'à atteindre les valeurs du début à la 4e heure.

thérapie anticoagulante au contraire on a remarqué des variations électrophorétiques plus importantes et caractéristiques:

1. L'héparine provoque une augmentation nette des β-globulines, qui se normalisent après administration de sulfate de protamine.

2. Les substances fibrinolytiques présentent des variations évidentes de la fraction albuminique.

3. Les dérivés du dicoumarol provoquent une augmentation remarquable de la fraction γ des globulines, qui revient au normal avec administration de vitamine K_1.

Summary. By the method of paper electrophoresis, the authors followed, in various groups of female rabbits, the behaviour of the protein fractions in the serum and in the plasma in cases of experimental venous thrombosis and during the administration of anti coagulants (preparations of the heparinic, fibrinolytic, dicumarolic groups) and their antagonists.

The electrophoretic findings have been integrated in the various groups by histological serial investigations and by the determination of blood coagulation (prothrombine ensemble and urea test).

th

put into evidence

1. Heparine induces an evident increase of the β-globulines, which are brought to normal values by the treatment with protamine sulfate.

2. The fibrinolytic substances show evident changes of the albumine fraction.

3. The dicumarol derivatives show a remarkable increase of the γ-fraction of globulines, which is normalized by the K_1-vitamine administration.

Zusammenfassung. Mittels der Papierelektrophorese wurde bei verschiedenen Gruppen weiblicher Kaninchen das Verhalten der Proteinfraktionen im Serum und im Plasma während einer experimentellen Venenthrombose und während der Verabreichung antikoagulierender Präparate der Heparin-, fibrinolytischen und Dicumarol-Gruppe und ihrer Gegenmittel untersucht.

Während der Bildung des Thrombus wurden nur geringe Veränderungen beobachtet. Im Verlaufe der antikoagulierenden Behandlung wurden dagegen wichtige und charakteristische elektrophoretische Veränderungen nachgewiesen, und zwar:

1. Heparin ruft eine deutliche Zunahme der β-Globuline hervor, die nach Therapie mit Protaminsulfat zur Norm zurückkehren.

2. Die fibrinolytischen Stoffe zeigen in der Albuminfraktion deutliche Veränderungen.

3. Die Dicumarolderivate bewirken eine starke Zunahme der γ-Globulin-Fraktion, die nach Vitamin-K_1-Verabreichung zur Norm zurückkehrt.

2. Arteritic patients showed marked diminution of arterio-venous O_2 difference and lessened O_2 desaturation of venous blood in the affected side.

3. In young arteritic patients changes of α_1- and α_2-globulins and inversion of albumin/globulin ratio were observed, *while in thrombotic adults changes of β-globulins were more frequent.*

4. In all patients signs of increased adrenocortical activity were present, and constant changes of the Na and K content in muscles of affected side were found.

5. In thrombotic and arteritic patients the *thrombotic features very often occur in an oscillating manner*

The Relationship of Bio-Electric Phenomena and Small Electric Currents to Intravascular Thrombosis

P. N. Sawyer, B. Deutsch and J. W. Pate

Harrison Department of Surgical Research, Schools of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia (Penna., U.S.A.)

Introduction. In the course of electric potential difference studies on normal aorta and fresh and freeze-dried aortic grafts it was noted that the aortic intimal potential difference was usually negative with respect to the adventitia. This state of affairs persisted during the course of normal healing following the implantation of a graft in the aorta. The measured *potential difference across the recipient aortic wall and the aortic graft in a series of dogs in* this case demonstrated a voltage as high as 40 mV during the acute stage following implantation of the graft (1).

In seven dogs in the series, all after implantation of fresh aortic grafts, a persistant positive, or outward directed, intimal potential was measured. In each of these cases gross pathologic and histologic evidence of thrombosis was found at autopsy (1).

A series of experiments was initiated following this experience in an effort to determine whether or not the reversal of the intimal potential difference was related to cause or effect of the thrombosis (2, 3, 4).

Abramson (5, 6, 7) was one of the first workers to quantitatively study the cataphoretic velocity of red blood cells, white blood cells and platelets in a microelectrophoretic cell, and demonstrate the rapidity with which the three types of cell moved toward the positive electrode in the apparatus at the normal pH of blood (0.4–0.71 μ/sec./V/cm).

It seemed possible that the reversal of normal intimal potential, which we will here call an injury potential, resulted in an electrophoretic attraction of platelets, other cellular elements and negatively charged amphoteric proteins to the injured vascular wall thus precipitating an intravascular thrombus.

In addition, it has recently been determined that if one places a platinum electrode pair in a test tube filled with heparinized blood, the positively charged electrode will gradually precipitate blood elements, the weight of which is directly proportional to the coulombs of electricity passed between the two electrodes (2)

6. T

mala

neux. ... est de même pour la désaturation en O_2 du sang vei

est, a

2.

O_2 et

3 Dans les artérites juvéniles ... sang veineux dans le membre malade sont diminuées

4 Dans tous les cas étudiés il y avait une certaine hyperfonction cortico-surrénalienne

et une *dysionie locale muscul*

5.

oscill

Zusammenfassung.

arteriitis, Coronar- un

sterinstoffwechsel, b)

der; c) Fraktionen der ... Eiweißkörper, d) Hormonausscheidung; e) Elektrolytgeha

der Gewebe; f) Prothrombinzeit, g) Heparintoleranz in vivo. Er ist zu nachstehende

Schlußfolgerungen gelangt

1. Die Zunahme des Blutcholesterins ist nicht konstant und kann nicht als Test vorn arte

werden, maßgebender

Arterien- und Venenblut und ... einen verminderten Unterschied des Sauerstoffgehaltes zwischen

Sauerstoffdefizit im Venenblut.

rden besonders Veranderungen der α_1- und α_2

Thrombosekranken dagegen sind Veranderungen der β-Globuline häufiger ... Albumin/Globulin-Verhältnis; bei erwach

4. Bei allen untersuchten Pat

5. Bei Thrombose und Arteriitis wird fast immer eine wechselnde *Thrombosetendenz* ge- ... in den von den erkrankten Gefäßen versorgten Muskeln)

funden.

Summary. In a vast group of patients affected by arteritis of the limbs and by heart and brain thrombosis the author has studied: a) cholesterol metabolism, b) arterial and venous O_2 content, c) plasma protein fractions, d) hormone excretion, e) electrolyte content of tissues, f) prothrombin time, g) heparin tolerance in vivo, and has drawn the following conclusions:

itive test; on the contrary

... a tendency to cholesterol precipitation. ... of cholesterol were more

he vessel wall could prevent thrombosis of an injured exposed blood vessel. On a theoretical basis: if enough electrical negative charges (i. e. a strong enough field) could be placed across blood vessel these should prevent the negatively charged particles which form the thrombus from adhering to the injured wall; thus one should be able to prevent thrombus formation on grossly injured segments of blood vessel walls.

Materials and methods

All experiments are carried out on young mongrel dogs anesthetized with intravenous sodium pentobarbital.

Incisions are then made over the femoral vessels on the medial aspects of both hind legs. Approximately 5 cm of either the femoral veins or arteries are freed from their surrounding fascia and exposed. A series of four to six mosquito hemostats are simultaneously applied side by side to each of the vessels. The crushing hemostats are left on for ten minutes and then removed. A rubber dam is placed between the vessel and the tissues close to it

Either platinum or agar-physiological saline electrodes, 2 cm long and the diameter of the blood vessel are immediately placed around each vessel (fig 2) The electrode on one femoral vessel is attached to the *negative pole of the source of electromotive force* The other *electrode wrapped around* the injured control blood vessel lacks the application of an electric field The positive ionic charges leading to the (+) electrodes are dispersed so that there is no possibility of thrombus formation where the positive electrode is located This is done by placing the large positive electrode on the skin of the animal, preferably on a foreleg (fig 3).

The experiment is carried on for the stipulated time—six to ten hours following which the *animal is* sacrificed. The potential varies from about 5 to 250 mV, and the current from 005 to 0 5 mA. The potential difference of the field and current can not be measured simultaneously since the catheters inserted into the lumens of the vessel during the current flow procedure act as a focal point for positive charges and quickly collect a thrombus However, the current is very stable and the shape and strength of the applied field can be measured on other *animals used to calibrate the thrombosis experiments*

Measurements of the potential difference created by the charged electrodes across the artery wall indicate that they are close to zero However, if one has an external measuring probe placed away from the field creating electrode and on the arterial wall while moving the probe inside the vessel the measured potential difference is at an extremum (maximum) when the internal probe is under the potential creating

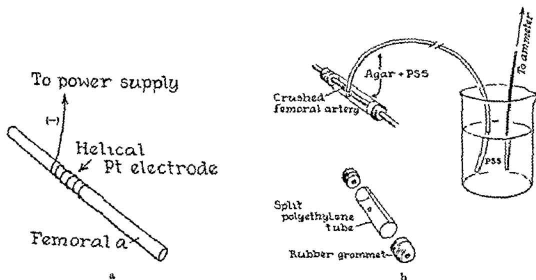


Fig 2 The design of the helical platinum electrode (a) and the agar-physiologic saline electrode (b) The space between the artery and the split *polyethelene tube is filled with the electrolyte* The bridge also filled with agar physiologic saline is then run from the electrode to a bath of physiological saline *in which a copper electrode from the power supply is dipped*

placed around an exposed normal canine aorta caused the deposition of a large thrombus on the wall of the vessel nearest the inwardly directed, (+), current, while the outwardly directed, (—), current deposited no thrombus on the opposite wall. The negatively charged wall thus acted as a control These experiments were done with two externally placed electrodes, in an effort to demonstrate that the thrombosis was not due to intimal injury Quantitative measurements of the field magnitude necessary to produce the thrombus were relatively unsuccessful in this type of experiment because of electric leak.

However, further guard ring experiments with one electrode inside the aorta and guard rings outside the aorta, resulted in a more accurate quantitative determination of the current and field strength necessary to completely thrombose the canine aorta (2) (fig. 1).

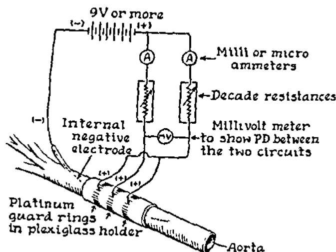


Fig. 1 Schematic drawing of the guard ring and the electric circuit used to measure the charge necessary to thrombose an exposed canine aorta. PD = potential difference

The current per unit area was of the magnitude of 0.4 μA/mm² of external aortic wall,

... insulated blood vessel should be less ...
in an *injured uninsulated* blood vessel. That this was apparently true was determined another series of experiments

increased to 94 hours.

tor did no

It was

determine

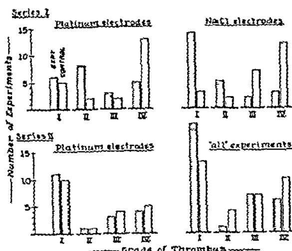


Fig. 4. Graphs illustrating some of the results of the first two series of experiments.

tinuing. The effect of the sign of the potential difference can be seen more clearly if one electrode is made (—) and the control made (+) rather than electrically neutral. The positive side seems to clot more readily and completely than the negative side. Since the two series of experimental results are not identical it is not possible to tell as yet the correlation between the strength of applied potential difference and the cut-off of thrombus arrest.

Discussion

If the applied potential failed to arrest thrombosis below about 5 mV this would be evidence that the apparent arrest is due to the electric field and not due to the chemical reaction under the platinum electrode resulting from current passage on the surface of the artery

The assumption was checked directly by applying an electric field with an Agar-0.9%-NaCl electrode. The salt-metal electrode reaction takes place some distance away from the artery, hence no diffusion products of a metal electrode reaction should be present. The results with the agar-physiological saline electrode cannot be interpreted as yet since few series II experiments with this type of electrode have been completed. The results in series I were encouraging (fig. 4)

When thrombi do form in the vessel across which the field is applied they appear to consist predominantly of white blood elements These observations have been confirmed histologically The control vessel thrombus, on the other hand, consists of both red and white cells in addition to the usual fibrin matrix The cause of these variations is unexplained.

It should be emphasized that the results reported above are of a preliminary nature. The experimental difficulties met in doing the experiments and developing the electrodes have been many Among them were drying of the exposed artery, the difficulty in maintaining a normal physiologic state in the experimental animals anesthetized for eight to ten hours, the shape of the field produced by the electrode, and lastly, and most important, the difficulty in analyzing the thrombus itself This is now done by having one of the investigators remove the blood vessels from the experimental animals. The second investigator then analyses the vessel with respect to thrombus formation, not knowing which vessel is control and which experimental.

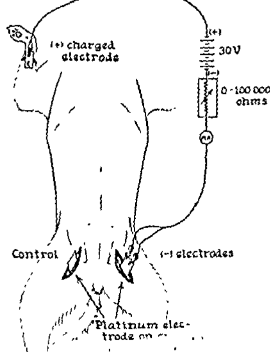


Fig. 2 F .

e

f . . . subsequently split longitudinally w
. . . respect to their condition and amount of thrombus f
n . . . mens.

. . . of the thrombus formed is classified Grade 0 to IV

0, indicates no visible thrombus formation.

Grade I, indicates a barely macroscopic mural thrombus.

Grade II, indicates a mural thrombus which encroaches very little on the vessel lumen.

Grade III, indicates a thrombus which encroaches on the vessel lum . . .
occlude it.

Grade IV, indicates a thromb . . .
cast of the interior of the in . . .

Results

Preliminary results (fig. . . .
indication that thrombosis . . .
but in two large series of ex . . . inconsistent. The distribution of thro
bosis in the first series displ . . . significant statistical variation between the experimen
and the control arteries. The second series, while not contradictory, does not appear
have a statistically significant difference. Thrombosis of the injured vessel in the seco
series was correlated more with the dog than with the applied potential Difficulties
interpretation have arisen since the gradation of thrombus formation has been measu
qualitatively rather than quantitatively.

A new helical type electrode has been developed which has arrested thrombosis in all
one of the 10 femoral arteries to which it has been applied. These experiments are c

Wird Strom durch ein in heparinisiertes Blut getauchtes Platinelektrodenpaar geleitet, so entsteht an der positiven Elektrode ein Gerinnsel, dessen Gewicht direkt proportional der Anzahl Coulombs ist, welche die Elektroden passiert hat.

Kurzlich durchgefuhrte Untersuchungen ergaben, daß durch negative Aufladung eines verletzten Gefäßes die intravasculare Thrombosebildung verzogert wird. Weitere Experimente zeigen, daß die herausgenommene Arterienwand eine geringe Potentialdifferenz aufweist. Diese und andere Untersuchungen weisen darauf hin, daß die elektrische Ladung der Intima bei thrombotischen Prozessen von Bedeutung ist.

Résumé. Chez des chiens, on a mesuré pendant une période prolongée les modifications du potentiel électrique dans des vaisseaux normaux et lors de greffes vasculaires fraîches ou desséchées par réfrigération. La différence du potentiel entre les greffes et les vaisseaux montre habituellement un «sommet de guérison» («healing peak») caractéristique, l'intima étant négative par rapport à l'adventice La différence du potentiel normal d'un tronc vasculaire paraît se situer très près de zéro, l'intima étant négative.

Dans plusieurs essais, la valeur mesurée du potentiel de l'intima était parfois inversée, durant quelques jours, dans une zone de 5–15 mV. Ces inversions de différence de potentiel étaient régulièrement accompagnées de thromboses vasculaires.

D'autres expériences montrèrent que, dans un vaisseau normal exposé à un faible champ électrique de 1–2 mV (0,05–0,1 mV), la thrombose se forme sur la paroi chargée positivement et non sur la paroi opposée chargée négativement.

Si l'on plonge dans du sang héparinisé une paire d'électrodes en platine de façon qu'un courant puisse passer, un caillot se précipite à l'électrode positive, dont le poids est directement proportionnel au nombre de coulombs passés par ces électrodes.

D'autres recherches récentes démontrent que la charge négative d'un vaisseau lésé empêche la formation d'une thrombose intravasculaire. D'autres expériences démontrent qu'une paroi d'artère extériorisée ne possède plus qu'une faible différence de potentiel Il est donc prouvé que la charge de l'intima joue un rôle dans la formation de thromboses vasculaires

Thrombosis and Stress; Role of the Fibrinolytic System

G. Ungar

University of Illinois, College of Medicine, Chicago (Ill., U S A.)

Since the first observations published by *Cosgriff* (3) evidence has been accumulating of the predisposing action of adrenocortical and adrenocorticotrophic hormones on thromboembolic accidents. There is, however, no satisfactory explanation for the observed clinical facts. Studies of the action of ACTH and cortisone on blood coagulation in vitro have given contradictory results (4, 13) and it seems probable that the magnitude of this action, in whatever direction it is exerted, is insufficient to account for the intravascular phenomena observed (5).

Experimental results summarized in this report suggest that the thrombotic process may be controlled by hormonal influences acting, not on the coagulation mechanism, but on a process which could be called «thrombus disposal». It is also suggested that this process is probably carried out by the fibrinolytic system.

tis.

aoi

freeze-dried aortic segments. The electric differences between fresh exteriorized potential difference and acts virtually like filter paper in a potential difference measuring apparatus The freeze-dried aorta does not display any potential difference—the fresh aortic wall, on the other hand, will almost invariably display some character of which we are still elucidating.

If one allows a freshly exteriorized blood vessel to dry in air, it develops a high potential difference with the intima positive. However, freeze-dried arterial segments ... dency to develop a large potential diff

551

1 Sawyer, P N, and Pate, J W. Amer J ... J. W Amer J ... Physiol. 175, 108 ... wyer, P. N., and Pate ... Amer. J. med. Sc ... Veldon, C. H.: Amer J ... 7 Abramson, H A. J. exp Med 47, 677 (192 ... Abramson, H. A. Cold Spring Harbor S ... 5. Abramson, H A.

very close to zero with the intima ... normal potential difference of the vascular ... peak with the intima

sev

accompanied by thrombosis of ... These reversals of potential diff

th

ktrischen Feld von ... eine Thrombose entsteht. ... gegenüberliegenden negativ

A possible mechanism of these phenomena was suggested by an observation made in 1951 (20) which indicated that fibrinolysin (plasmin) is inactivated at a faster rate by the serum of cortisone-treated animals than by normal serum (fig. 1). The net result of such an action is the depression of the fibrinolytic system, since the active life of the enzyme—from its release by activation of profibrinolysin to its inactivation by antifibrinolysin—is considerably shortened. Therefore, if fibrinolysin has a function to fulfil, this function is impaired by cortisone. A systematic study, details of which have been given elsewhere (21), gave the following results: the pituitary and adrenocortical hormones studied acted either by accelerating the fibrinolysin-antifibrinolysin reaction (ACTH, cortisone) or by delaying this reaction (growth hormone, thyroid-stimulating hormone, desoxycorticosterone acetate). Some of the results are summarized in table 2 which shows the number of units of fibrinolysin inactivated by 1 ml of serum in 5 minutes according to the hormone treatment to which the animals were submitted.

Table 2
Action of hormone on serum antifibrinolysin in guinea-pigs and rats

	Guinea-pigs		Rats	
	AFL ±	S.E.	AFL ±	S.E.
Controls	65.9	1 2	43.8	1.7
Cortisone 5 mg	85.0	1 3	66 2	1.6
ACTH 60 µg	79 5	1.8	–	–
Thyroid-stimulating hormone 4×5 mg	17 0	1.0	29.6	0 9
Growth hormone 4×5 mg	30.9	0.9	31 7	1.3
Desoxycorticosterone acetate 8×5 mg	37 0	1.1	34 3	0 7

AFL = number of units of fibrinolysin inhibited by 1 ml of serum in 5 min. S E = standard error of the mean. Doses given in weight per kg of body weight. All values are significantly different from the corresponding controls.

The two groups of hormones having an opposite effect on fibrinolysin inactivation were also found to act on inflammation in opposite ways (21). This was confirmed later by *Selye* (12) The whole problem of the fibrinolytic system and inflammation has been treated elsewhere (17, 18, 19) and will not be considered here.

Thrombosis and the fibrinolytic system

It is conceivable that one of the functions of the fibrinolytic system is to keep the vascular bed free from thrombi which may be formed in it under various conditions. A simple experimental procedure was devised to test this hypothesis It consisted in injecting thrombin (obtained from Parke, Davis & Co through the courtesy of Dr. *E. C. Loomis*) intravenously to rats and guinea-pigs. By injecting various doses, a dose-mortality curve was determined. Post-mortem evidence showed that the animals died almost always of lung embolism, exceptionally of cerebral embolism. It was assumed that the mortality rate was a rough estimate of the "degree of thrombosis". If the treatment of animals with various hormones and other substances shifted the mortality rate in one direction or the other, the shift could be interpreted as due to the action of the substance on thrombosis. Since the first stages of blood clotting were by-passed by the use of thrombin, the action could be

It is a matter of common knowledge that clotting time and bleeding time can vary independently of each other. It is also generally admitted that bleeding time changes are better correlated with certain clinical manifestations than changes in the coagulation as observed in test tubes Bleeding time has, however, been comparatively neglected as a research tool largely because of its imprecision and also because of our lack of knowledge of the hemostatic mechanism. In 1943, *Fleisch* and *Posternak* reported a shortening of the bleeding time in rabbits previously submitted to trauma (6). Their results were confirmed in guinea-pigs and rats and, after a detailed study, it was concluded that the decrease of bleeding time was part of the "general adaptation syndrome" of Selye. It became clear that the factors determining bleeding time were under the dependance of the pituitary-adrenocortical system with a possible participation of the spleen (14, 15). Table 1 summarizes

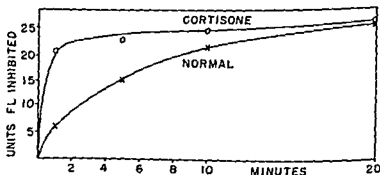
Table 1
Action of stress and hormones on bleeding time in intact, hypophysectomized and adrenalectomized rats

	Intact		Hypophysectomized		Adrenalectomized	
	B.T.	S.E.	B.T. ±	S.E.	B.T. ±	S E.
Controls	238	12	246	20	253	25
Traumatic stress	152	23	260	28	265	21
ACTH	152	24	156	20	303	22
Adrenocortical extract	147	23	150	18	159	22

B.T. = bleeding time in seconds, S.E. = standard error of the mean. Figures leaded are significantly lower than the controls

the main results and shows that trauma fails to lower the bleeding time in rats deprived of pituitary or adrenals. It is also seen that ACTH (cortrophin, kindly supplied by Organon Laboratories) and whole cortical extract (obtained in 1942, by courtesy of Dr. *E. C. Kendall*) reproduce the effect of trauma

It was further suggested, in 1947, that changes in capillary resistance and capillary permeability paralleled bleeding time (16). This set of local changes was recently termed the "capillary crisis" as part of the post-operative syndrome (10). More recent clinical and experimental observations have confirmed our earlier results (9, 10, 11).



25 units.

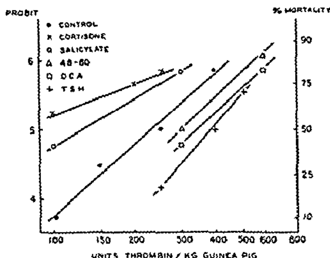


Fig 3. Mortality of guinea-pigs by intravenous injection of thrombin (see fig. 2).

against the effect of thrombin It is probable that more active preparations would give a better protection, although the presence of a large excess of inhibitor in blood casts some doubt on the probable efficacy of enzyme preparations This seems also to be true for trypsin. Intravenous injections of crystalline trypsin gave results which are difficult to interpret. On the whole, trypsin increases the action of low concentrations of thrombin while it protects against the effect of high concentrations.

A number of agents have been shown to activate profibrinolysin (23). One of these, 48/80, when injected intravenously, decreases the mortality produced by thrombin (fig. 3). Compound 48/80, however, is highly toxic and the effect of profibrinolysin activators on thrombosis will have to be studied with other drugs.

It was recently shown by *Burdon* and *Guthrie* (2) that versene (ethylene-diamine-tetra-acetic acid), a well known chelating agent, inhibits the fibrinolysin-antifibrinolysin reaction, thus preventing the neutralization of the enzyme. It is seen in fig 4 that intravenous injec-

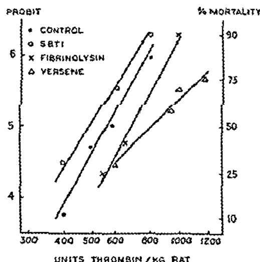


Fig. 4. Mortality of rats by intravenous injection of thrombin (see fig. 2).

due either to an antithrombin effect or to what was called above "thrombus disposal". With the exception of heparin, none of the compounds tested is known for antithrombin activity. Heparin gave a very high degree of protection against the injection of thrombin but this was to be expected.

The animals were anesthetized with Nembutal (30 mg/kg intraperitoneally) and thrombin was injected into the jugular or femoral vein. Death occurred within 15 minutes in nearly all cases; the survivors were sacrificed one hour after injection.

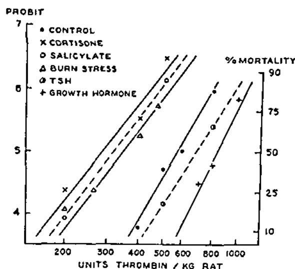


Fig. 2. Mortality of rats by intravenous injection of thrombin. Abscissa. dose of thrombin on log scale; ordinates. mortality rate (probit scale on left, per cent mortality on right). For doses and route of administration see text and table 3.

Fig. 2 shows some of the results obtained in rats The dose of thrombin is plotted on log scale and mortality in probits. Animals submitted to burn stress were immersed into hot water up to the axilla for 30 seconds. Twenty-four hours later they were tested with thrombin and the figure shows that they were more sensitive to it than the controls. Cortisone treatment (three subcutaneous injections of 20 mg/kg of Cortone acetate Merck) produces the same shift towards higher mortality. On the other hand, pretreatment with growth hormone or thyroid-stimulating hormone (three subcutaneous injections of 5 mg/kg) increased the resistance of rats to thrombin. Both hormones were obtained by courtesy of Armour Laboratories.

Similar results, obtained in guinea-pigs, are shown in fig. 3. A single injection of cortisone of 10 mg/kg increased the mortality rate One injection of desoxycorticosterone acetate had no effect on thrombin action but when this compound was given for 6 consecutive days (10 mg/kg) a certain degree of protection could be observed.

Besides the hormones just mentioned, a few pharmacological agents are known to interfere with the fibrinolytic system. Salicylic acid and other analgesic-antithermic agents have been shown to inhibit fibrinolysin (22). Fig. 2 and 3 show that rats and guinea-pigs injected with sodium salicylate are more sensitive to the effect of thrombin than the controls. A protease inhibitor isolated from soy bean by *Kunitz* also increases the incidence of thrombosis when injected intravenously before thrombin (fig. 4). Its effect is, however, comparatively slight even at high doses.

Fig. 4 also shows that intravenous injection of fibrinolysin affords a slight protection

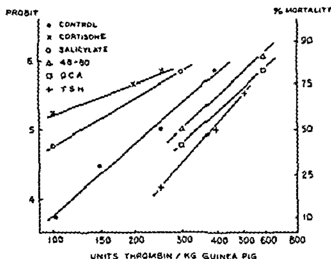


Fig. 3. Mortality of guinea-pigs by intravenous injection of thrombin (see fig. 2).

against the effect of thrombin It is probable that more active preparations would give a better protection, although the presence of a large excess of inhibitor in blood casts some doubt on the probable efficacy of enzyme preparations. This seems also to be true for trypsin. Intravenous injections of crystalline trypsin gave results which are difficult to interpret. On the whole, trypsin increases the action of low concentrations of thrombin while it protects against the effect of high concentrations.

A number of agents have been shown to activate profibrinolysin (23). One of these, 48/80, when injected intravenously, decreases the mortality produced by thrombin (fig. 3) Compound 48/80, however, is highly toxic and the effect of profibrinolysin activators on thrombosis will have to be studied with other drugs.

It was recently shown by *Burdon* and *Guthrie* (2) that versene (ethylene-diamine-tetra-acetic acid), a well known chelating agent, inhibits the fibrinolysin-antifibrinolysin reaction, thus preventing the neutralization of the enzyme. It is seen in fig 4 that intravenous injec-

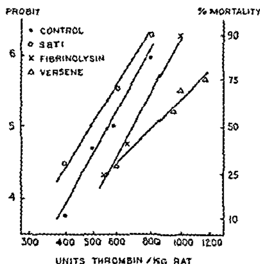


Fig. 4. Mortality of rats by intravenous injection of thrombin (see fig. 2).

Table 3
LD 50 of intravenous thrombin in rats

	LD 50 units/kg	Number of rats
Controls	575	45
Burn stress	342	40
Cortisone 3×20 mg	229	35
Na-Salicylate 250 mg	251	30
Thyroid-stimulating hormone 3×5 mg	692	20
Growth hormone 3×5 mg	832	30
Fibrinolysin 100 mg	708	30
Soy-bean trypsin inhibitor 250 mg	495	30
Versene 50 mg.	776	38
Heparin 250 units	>1000	20

All doses are given per kg body weight. Cortisone, thyroid-stimulating hormone and growth hormone were given subcutaneously during three days preceding the experiment; the amounts indicated are the daily doses. Na-Salicylate was given intraperitoneally one hour before thrombin. All the other agents were given intravenously immediately before thrombin.

Table 4
LD 50 of intravenous thrombin in guinea-pigs

	LD 50 units/kg	Number of animals
Controls	232	50
Cortisone 10 mg	71	32
Na-Salicylate 250 mg	127	20
Thyroid-stimulating hormone 3×5 mg	385	28
Desoxycorticosterone acetate 6×10 mg	324	25
48/80 0.25 mg	300	31

All doses are given per kg body weight. Cortisone, thyroid-stimulating hormone and desoxycorticosterone were given subcutaneously, Na-Salicylate intraperitoneally and 48/80 intravenously.

tion of versene (50 mg/kg) exerts a marked protective action against thrombin Versene is an anticoagulant by calcium binding but has no action on the clotting of fibrinogen by thrombin in vitro. It is therefore possible that versene acts by enhancing the activity of the fibrinolytic system.

The results which have just been summarized can best be expressed by means of the [illegible] control and treated groups. These values are [illegible] pigs respectively LD 50 was determined with [illegible] more accurate calculations, together with their statistical analysis, will be given in a detailed report.

Discussion

Evidence has been produced in this report and elsewhere that certain changes observed during the stress syndrome are closely connected with the fibrinolytic system. One of the results of these changes is an increased efficiency of the hemostatic mechanism. It may perhaps be assumed that thrombosis, especially post-operative thrombosis, is the extreme expression of this increased hemostasis. Intravascular platelet aggregates which normally

would be disposed of, persist and may become foci for thrombus formation. It was recently shown by microscopic observations that formation of white thrombi is significantly enhanced by cortisone treatment (1).

The role of the fibrinolytic system in the mechanism of thrombosis is based on circumstantial evidence which can be summed up as follows. conditions which decrease the activity of the fibrinolytic system (acceleration of the fibrinolysin-antifibrinolysin reaction, inhibition of fibrinolysin) facilitate thrombosis, while conditions which decrease the activity of the fibrinolysin-antifibrinolysin reaction (profibrinolysin activation) prevent thrombosis. The most probable site of action of fibrinolysin is on thrombi in process of formation.

From a practical point of view, the experimental results just reported may suggest some lines of approach to the prevention of thrombo-embolic conditions. The use of proteolytic enzymes has been recommended by a number of workers and fibrinolysin itself has been shown to be able to dissolve intravascular clots (8). It may, however, be even more promising to investigate substances which act either by activating profibrinolysin or by depressing the fibrinolysin-antifibrinolysin reaction In the present experiments, versene gave particularly encouraging results.

It should be said that raising the functional level of the fibrinolytic system may not be without danger. As it has been mentioned, the readiness of tissues to respond to inflammatory stimuli may be increased by such treatment Another possibility is an impairment of the hemostatic mechanism The margin between excessive bleeding and the threat of thrombosis can be quite narrow and any therapeutic step should be taken with careful consideration.

1 *Berman, H. J., Lutz, B R.*, and *Fulton, G P* Fed Proc 13, 12 (1954). – 2. *Burdon, K L.*, and *Guthrie, R K* Fed. Proc. 13, 458 (1954) – 3 *Cosgriff, S W* J Amer. med. Ass. 147, 924 (1951). – 4 *Cosgriff, A. F*, *Diffenbach, A.*, and *Vogt, W* Amer J Med. 9, 752 (1950). – 5 *Fahey, J. L.* Proc. Soc exp. Biol (N.Y.) 77, 491 (1951) – 6 *Fleisch, A*, and *Posternak, J.* Helv physiol. pharmacol. Acta 1, 199 (1943) – 7 *Gaddum, J H* Med Res Counc (Lond) Spec Rep. Ser. 183, 1 (1933). – 8 *Gross, C. E*, *Clifton, E E*, and *Cannamela, D A* Blood 9, 310 (1954) – 9. *Jacobson, B. M.* Arch. intern Med 92, 471 (1953) – 10 *Kramar, J*, and *Simay-Kramar, M* Endocrinology 52, 453 (1953) – 11 *Robson, H N*, and *Duthie, J J R* Brit med J. 1950/II, 971 – 12 *Selye, H.* Lancet 1951/I, 483 – 13 *Smith, R W*, *Margulis, R R*, *Brennan, M J*, and *Mento, R. W* Science 112, 295 (1950) – 14. *Ungar, G* J. Physiol. (Lond) 103, 18P (1944). – 15 *Ungar, G.* Endocrinology 37, 329 (1945) – 16 *Ungar, G.* J Physiol (Paris) 39, 219 (1947) – 17 *Ungar, G* Lancet 1952/II, 742. – 18. *Ungar, G* Int Arch. Allergy 4, 258 (1953) – 19 *Ungar, G* In Symposium on the mechanism of inflammation Acta, Montreal 1953. – 20 *Ungar, G*, and *Damgaard, E* J. exp. Med 93, 89 (1951) – 21 *Ungar, G.*, *Damgaard, E*, and *Hummel, F. P* Endocrinology 49, 805 (1951) – 22 *Ungar, G.*, *Damgaard, E*, and *Hummel, F P* Amer. J Physiol 171, 545 (1952) – 23. *Ungar, G*, *Damgaard, E*, and *Hummel, F P* J. exp Med 98, 291 (1953) – 24. *Ungar, G.*, *Damgaard, E.*, and *Weinstein, H. G.* Amer J. Physiol 166, 340 (1951)

Summary. Clinical experience has shown that ACTH and cortisone treatment increases the incidence of thrombo-embolic manifestations The experimental results presented confirm that intravascular clotting is facilitated by systemic stress and by adreno-cortical hormone administration On the other hand, thrombus formation was found decreased by thyroid-stimulating and growth hormones of the pituitary It has been shown previously that ACTH and cortisone impair the activity of the fibrinolytic system while thyroid-stimulating and growth hormones enhance it A number of pharmacological agents which inhibit or activate the fibrinolytic system were found respectively to increase or decrease thrombus formation The possibility is discussed whether the fibrinolytic system has the physiological role of dissolving thrombi and whether a disturbance of the equilibrium of this system is a factor in the pathogenesis of certain thrombotic conditions

Zusammenfassung. Klinische Erfahrung hat gezeigt, daß Behandlung mit ACTH und Cortison das Auftreten von Thromboembolien erhöht. Unsere experimentellen Befunde zeigen, daß intravasculäre Blutgerinnung durch Anwendung von «systemic stress» und durch Darreichung von Nebennierenrindenhormon gefördert wird. Andererseits wurde gefunden, daß die Bildung von Thromben durch thyreotropes und Wachstumshormon der Hypophyse verringert wird. Es wurde schon früher demonstriert, daß ACTH und Cortison die Aktivität des fibrinolytischen Systems beeinträchtigen, während thyreotropes Hormon und Wachstumshormon in der entgegengesetzten Richtung wirken. Es konnte gezeigt werden, daß eine Anzahl von Stoffen, welche das fibrinolytische System inhibieren oder aktivieren, entgegengerichtete Effekte auf die Bildung von Thromben haben. Die Möglichkeit wird erörtert, ob das fibrinolytische System die physiologische Rolle hat, Thromben aufzulösen, und ob eine Störung des Gleichgewichtes dieses Systems einen Faktor in der Pathogenese gewisser thrombotischer Zustände darstellt.

Résumé. Des observations cliniques ont montré que le traitement par l'hormone corticotrope ou par la cortisone prédispose aux accidents thrombo-emboliques. Les résultats de nos expériences confirment l'augmentation de la fréquence de la thrombose sous l'influence d'un «stress» et des hormones corticales. Nous avons, par contre, observé une diminution des thromboses par l'hormone de croissance et par l'hormone thyréotrope. Des expériences antérieures ont montré que le système fibrinolytique est inhibé par l'hormone corticotrope et par la cortisone et qu'il est activé par l'hormone de croissance et l'hormone thyréotrope. D'une façon générale, les agents pharmacologiques qui inhibent le système fibrinolytique augmentent la production de thromboses et ceux qui inhibent le système diminuent cette production. La possibilité d'un rôle physiologique du système fibrinolytique dans la destruction de caillots intravasculaires est discutée. Le déséquilibre de ce système pourrait donc constituer un facteur pathogénique de certaines thromboses.

Some Systemic Alterations in Clotting Factors Following Local Tissue Injury

K. M. Brinkhous and G. D. Penick

Department of Pathology, University of North Carolina, Chapel Hill (U.S.A.)

land than it would be in my own State, where the opportunity for exposure to low temperatures is infrequent.

Irish Setter dogs which we have been maintaining at the University of North Carolina for the past seven years. Certain of the dogs have a hemorrhagic disease which is indistinguishable from human

hemophilia. The disease is manifest by frequent hemorrhages, seemingly spontaneous, from many different sites. Bleeding into the subcutaneum and into and about the joints is most common. These animals die from massive hemorrhage within the first few weeks of life unless treated with trans-

and heterozygous females 2. Heterozygous female and hemophilic male, from which are obtained normal males, hemophilic males, heterozygous females, and hemophilic females. 3. Hemophilic female and hemophilic male, from which all of the animals are hemophilic. While bleeder animals do have frequent hemorrhagic crises, they also have periods of freedom from bleeding. The animals were used only during such quiescent periods, so that transfusions should have no influence on the results.

Local cold injury was produced by the application of liquid air to the skin of the dogs' extremities The sites were carefully selected with the view of producing a standard injury. The liquid air was placed in known amounts in a centrifuge trunnion cup and was applied with constant pressure for 5 minutes. A volume of tissue 2 cm in diameter at the skin surface and 1 2 cm deep was frozen solid. Included were subcutaneum and skeletal muscle. About half an hour was required for thawing. The volume of tissue damaged in this manner was reproducible within a 10% range from animal to animal[1].

In the *normal* animal a regular series of changes occurred following thawing. There was considerably swelling, with some discoloration due to hemorrhage, followed by the development of a button-like area of necrosis, or central eschar At the end of six to eight days, there is marginal separation of the eschar Finally complete sloughing occurs. This is followed by healing by granulation. These lesions have been excised at various stages for histologic study. The necrotic tissue is roughly conical in shape. Edema and interstitial fibrin deposits were present in the adjacent viable tissue There are fibrin thrombi in dilated lymphatics. The smaller bloodvessels, particularly at the margins, are also thrombosed. Rarely a patent necrotic artery is seen Organization, with cellular proliferation, starts at the margins with the viable tissue within the first 48 hours

In the *hemophilic* animal the course of these lesions is very similar, but there are some differences Later, with sloughing of the eschar, bleeding invariably occurs. The adjacent tissues in this early phase show moderate fibrin deposition, but the lymphatics, while dilated, are usually patent. The bloodvessels are nearly always patent also If they do contain thrombi, there is rarely complete occlusion of the vessel, and in cross section they have the appearance of a thick ring, with a vestige of a lumen centrally. The extent of necrosis and the cellular reparative process was the same in the two types of animals

From these studies it thus appeared that the *amount* of tissue necrosis following a standard cold injury is *the same* in the two types of animals However, only limited local thrombosis develops in the hemophilic animal

The other observations made following cold injury had to do with circulating clotting factors In the *normal* animal after injury the plasma prothrombin was followed by the two-stage method No significant changes could be detected. Fibrinogen, while followed [illegible] There was [illegible] n fig. 1 the [illegible] ntial freeze

[1] We are indebted to Dr. *C. B. Taylor* for developing this procedure

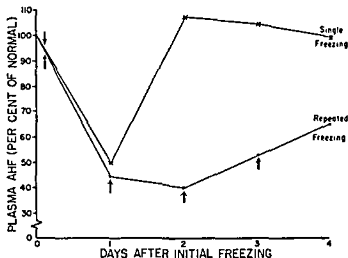


Fig. 1.

for antihemophilic factor, and that the reserves of this factor, or the rate of its fabrication, were inadequate to maintain the steady state that ordinarily exists. We wondered if more extensive tissue damage would keep the antihemophilic factor level depressed Four lesions were then produced on successive days on each of the four extremities, as indicated by the four arrows on the lower curve. It is seen that the antihemophilic factor remained at depressed levels for several days. Forty-eight hours following the induction of the last lesion it had returned to nearly normal levels. Another experiment of the same type was done, but with this difference the four lesions were produced at one time, instead of over a period of days. They were very similar to those obtained with a single lesion (fig. 1); the antihemophilic factor depression was somewhat greater, but recovery was almost complete on the second day.

As a working hypothesis, we would suggest that the lowered antihemophilic factor level was occasioned by the release of disintegration products from the necrotic tissue—tissue thromb

througl

factor.

prothrombin and fibrinogen greater than could quickly be replenished Then, with local thrombosis occurring within a matter of 24 to 36 hours, further significant diffusion of tissue thromboplastin

after the injury

part on an old

factor was progressively lost. Thus serum contains very little of this factor

For many years, we have been trying by various means to depress the antihemophilic factor in normal animals. The experiments described above are the first in which we were

administered

experiment,

promptly after thromboplastin was injected, there was a profound fall in antihemophilic factor. Fifteen minutes after injection, over three-fourths of this factor were lost.

effect of the cold-induced injury was observed—namely, on the platelets.

did the depressed antihemophilic factor. In the *hemophilic* animals (fig. 2), no such

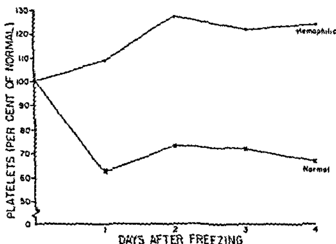


Fig. 2

cytopenia occurred, in fact, there was a slight thrombocytosis. This recalls the close relationship which exists between antihemophilic factor and platelets in the early phases of blood clotting. This relationship has been shown repeatedly in the test tube. Perhaps the persistence of high platelet levels in the hemophilic, and the thrombocytopenia in the normal, is but a reflection of one or more reactions involving platelets and antihemophilic factor that had occurred in vivo in the normal animal, but not in the hemophilic.

Finally, one might comment on the difference in the reactions of the normal and hemophilic animals. Tissue thromboplastin is commonly assumed to eliminate the need for plasma antihemophilic in the clotting reaction. For example, with a potent tissue thromboplastin, such as is prepared from lung or brain, the one-stage prothrombin time in hemophilia is normal. It would thus appear that tissue thromboplastin contains antihemophilic factor or a substitute for it. However, it is seen in these experiments that if a released thromboplastin is responsible, it is neither sufficient in itself to cause extensive local thrombosis at the site of injury, nor to cause a depression in platelet levels. Antihemophilic factor also appears to be necessary. We have one in vitro type of experiment, done by *R. D. Langdell* and *J. B. Graham* in our laboratory, in which this same need for antihemophilic factor was shown in

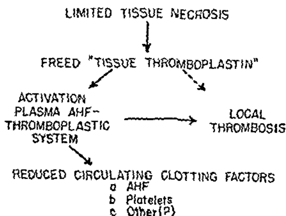


Fig. 3.

the presence of a potent tissue thromboplastin. Serum prothrombin was followed in clotting hemophilic blood, as in a prothrombin utilization or prothrombin consumption test, for a period of two hours. Repeated determinations of prothrombin using the two-stage test showed no significant loss of prothrombin in two hours. When a one-stage test was used instead, there developed the well-known serum "prothrombin" hyperactivity. $BaSO_4$-treated normal plasma was used as a source of fibrinogen. Thus it contained antihemophilic factor. When the one-stage tests were done in the absence of antihemophilic factor, *no* hyperactivity occurred. The fibrinogen source in this instance was $BaSO_4$-treated hemophilic plasma free of antihemophilic factor.

Fig 3 shows schematically the observations made in these experiments. This is undoubtedly an over-simplification The minimal tissue necrosis produced by freezing released a tissue thromboplastin which in the *absence* of a complete plasma thromboplastic system caused only partial and limited thrombosis. In the presence of a *complete* plasma thromboplastic system, the tissue necrosis provided a much more effective stimulus for local thrombosis Under these same circumstances, antihemophilic factor and platelets are depressed in the general circulation It will be of interest to study other clotting components to determine if they too are altered by this procedure

Summary. In the course of experiments on normal and hemophilic dogs, to study their comparative reaction to experimentally induced cold injury, observations were made on (a) the rate of development of the induced necrotic lesions and their relation to ischemia and local thrombosis, and (b) the clottability of the blood before and after the induction of tissue damage The tissue damage, produced by application of liquid air to a standard area of the skin, resulted in a truncated conical area of necrosis of muscle, 2 cm in diameter and 1.2 cm in depth. The development of injury was slower in the hemophilic animals In both types of animals fibrinogen was not grossly altered, nor was prothrombin. However, significant reduction in plasma antihemophilic factor and platelets occurred in the normal animals Possible relation of local thrombosis and systemic release of thromboplastin from the injured site to systemic changes in clotting factors is discussed.

Zusammenf.
Hunden, bei w
den, konnten
der nekrotisch
Gerinnungsbereitschaft des Blutes vor und nach der Gewebsschadigung Die Gewebsschädigung wurde hervorgerufen durch die Beruhrung einer standardisierten Hautflache mit flussiger Luft und hatte eine tiefe, konisch verlaufende Muskelnekrose von 2 cm Durchmesser und 1,2 cm Tiefe zur Folge. Bei den hamophilen Versuchstieren schritt die Verletzung langsamer fort Bei beiden Arten der Versuchstiere erfolgte keine nennenswerte Veranderung des Fibrinogen- oder Prothrombingehaltes. Hingegen wurde bei den normalen Tieren eine beträchtliche Verminderung des antihamophilen Faktors und der Plättchen im Plasma festgestellt. Die moglichen Zusammenhange zwischen lokaler Thrombose und dem an der verletzten Stelle freigesetzten Thromboplastin einerseits und den Systemveränderungen der Gerinnungsfaktoren andererseits werden diskutiert

Résumé. Les auteurs firent des recherches sur le chien normal et le chien hémophile pour examiner leur réaction aux lésions produites par le froid. Les observations portèrent a) sur l'étendue des nécroses expérimentales et leur relation avec les symptômes locaux d'ischémie et de thrombose, b) sur la coagulabilité du sang avant et après la gelure La lésion tissulaire

produite par application d'air liquide sur un territoire déterminé de l'épiderme se manifesta par une nécrose des muscles, de forme cônique, de 2 cm de diamètre et de 1,2 cm de profondeur. On constata que la lésion se développe plus lentement chez le chien hémophile que chez le chien normal. On n'enregistra pas de modifications importantes de la fibrinogénémie, ni de la prothrombinémie chez les animaux observés. En revanche, nette réduction du taux en facteur antihémophile du plasma et en thrombocytes chez le chien normal. Les auteurs discutent l'hypothèse d'une corrélation possible entre la thrombose locale et l'élaboration généralisée de thromboplastine à partir du territoire lésé, d'une part et, d'autre part, certaines altérations générales des facteurs coagulants.

Discussion

L. B. Jaques, Saskatoon (Canada) *Brinkhous* and *Penick* have described the results of cold injury on coagulation in dogs. In our laboratory (*Lepp, Chubaty* and *Jaques* Canad. J. med. Sci. 31, 173 [1953]) we have observed effects in rabbits and rats In rats, we have found a prolonged and consistent increase to about twice the normal value, and in rabbits, a greater sensitivity to anticoagulants as judged by the increase in prothrombin time and high incidence of hemorrhagic death when anticoagulants were given after cold injury In determining the basis for this effect of cold in prothrombin time, we have found that the "stress agents" of *Selye* (injection of 10% NaCl intraperitoneally, 4% formalin subcutaneously, insulin shock) cause a similar change in prothrombin time in rats. This change is prevented by adrenalectomy The increased sensitivity of rabbits to indirect anticoagulant is also produced by stress agents, so that there may be a general response to toxic agents rather than a specific response to cold injury which involves the coagulation system

Veränderungen und Wechsel der Gerinnungswerte bei Auftreten einer thrombotischen Erkrankung

E Deutsch

I medizinische Universitätsklinik in Wien (Österreich) – Vorstand: Prof. E. Lauda

Schon seit langem ist es anerkannt, daß drei Faktoren bei dem Zustandekommen von Thrombosen eine wesentliche Rolle spielen die von *Virchow* betonten Gerinnungsvorgänge, die von *Aschoff* betonten Veranderungen der Stromungsverhältnisse und schließlich die von *Ribbert* in den Vordergrund gestellten Veränderungen der Gefäßwand *Lubarsch* hat alle drei Faktoren gleichberechtigt nebeneinandergestellt. Wahrscheinlich ist keiner der drei Faktoren allein imstande, eine Thrombose auszulosen, doch ist von Fall zu Fall jeweils ein anderer Faktor der leitende Selbst wenn man berucksichtigt, daß bei einer Phlebothrombose, die hier im Vordergrund des Interesses steht, die Veränderungen des Gerinnungsablaufes von großerer Bedeutung sind als bei der Thrombophlebitis, so ist es klar daß nur bei einem Teil der Patienten mit Thrombosen Veranderungen des Gerinnungsablaufes erwartet werden durfen

Die Veränderungen, die die Gerinnungsfaktoren beim Entstehen einer Thrombose erfahren konnen, sind so mannigfaltige, daß es nur schwer moglich und kaum erlaubt ist, von der Beobachtung bei einem Fall auf einen anderen Schlusse zu ziehen oder auch die Ergebnisse, die an großeren Patientengruppen erhalten wurden, zu verallgemeinern Es darf nicht vergessen werden, daß die Entstehung einer Thrombose als ein dynamischer, haufig, insbesondere bei Myokard- und Lungeninfarkten, von recht heftigen Nebenreaktionen und

Gegenregulationen begleiteter Vorgang aufzufassen ist, in dessen Wesen es liegt, daß sich Einzelbefunde innerhalb weniger Stunden grundlegend verandern konnen. Es ist vor dem Zustandekommen einer Thrombose eine gesteigerte Gerinnungsfahigkeit des Blutes zu erwarten, die durch Vermehrung oder Labilisierung gerinnungsfordernder oder durch Verminderung hemmender Faktoren bedingt sein kann. Eine derartige Hyperkoagulabilität ist aber keineswegs fur das Entstehen einer Thrombose erforderlich, wenn schwere Wandveranderungen das leitende Moment darstellen, wie dies z. B. bei der entzündlichen Thrombophlebitis immer oder bei der Coronarthrombose meist der Fall ist, ohne daß deshalb die Gerinnung fur das Zustandekommen dieser Thrombosen bedeutungslos wäre. Auch hat man nur sehr selten Gelegenheit, das Blut der Patienten tatsächlich unmittelbar vor dem Entstehen der Thrombose zu untersuchen. Bis die Thrombose klinisch manifest ist und diagnostiziert wird, können bereits Vorgänge der Gegenregulation die Zeichen der Hyperkoagulabilität zum Verschwinden gebracht haben. Hiezu kommt noch, daß bei dem Gerinnungsvorgang, der die Entstehung der Thrombose begleitet, Gerinnungsfaktoren verbraucht werden Dies scheint zwar bedeutungslos zu sein, wenn man die relativ kleine Blutmenge, die bei einer Thrombose geronnen ist, mit der Gesamtblutmenge vergleicht, doch sind wir davon uberzeugt, daß infolge der bestehenden Sicherungssysteme eine wesentlich großere Menge von Gerinnungsfaktoren aktiviert und verbraucht werden muß, als der tatsachlich geronnenen Blutmenge entspricht. Dies mag ein Grund dafur sein, daß bei plotzlich auftretenden ausgedehnten Thrombosen so häufig eine Hypoprothrombinämie gefunden wird. Auch die Verminderung des Antithrombins mag nur sekundär sein. Ein anderes Beispiel eines derartigen Verbrauches, dem allerdings ein andersartiger Mechanismus zugrunde liegt, stellt die thrombotische thrombopenische Purpura dar, bei der es infolge der durch Verbrauch der Thrombocyten zur Bildung der Kapillarthromben entstehenden Thrombopenie sogar zu einer universellen hamorrhagischen Diathese kommt

In der Hoffnung, aus dem Verhalten der Gerinnungsfaktoren bei manifester Thrombose einen Hinweis auf den Mechanismus der Thromboseentstehung und auch einen Anhaltspunkt zu erhalten,
konnte, sind
nachst wand
Trager mehrerer Gerinnungsfaktoren fur die Auslosung des Gerinnungsvorganges von Bedeutung sein konnten, anderseits als wichtigster Baustoff der Abscheidungsthromben im Mittelpunkt des Interesses standen. So konnte tatsachlich gefunden werden, daß Erkrankungen, die mit einer Thrombocytose einhergehen, haufig von Thrombosen begleitet sind. Hier ist in erster Linie die Thrombocytose im Anschluß an Milzexstirpation zu nennen. Reaktive Thrombocytosen kommen aber auch nach Operationen, Entbindungen, Traumen sowie nach Blutungen zustande. Eine andere Ursache der Thrombocytose kann in Funktionsänderungen des Knochenmarks gelegen sein, wie bei der Polyglobulie, gewissen chronischen Anamien, insbesondere der Chlorose, und bei Leukamien (*Hittmair*). Aber auch eine Funktionsanderung der Thrombocyten mit Steigerung der Agglutinationsfähigkeit kann thromboseauslosend wirken (*Morrison* u Mitarb., *Reca*, weitere Literatur bei *R. Jurgens* und *Braunsteine*
Apitz besonders in de
ist die Agglutination.

Gerinnung ist durch Thrombokinase
ß an Operationen oder Traumen oder
n das Blut einstromt oder aus besonders hinfalligen Plättchen selbst stammt. Nach *R. Jurgens* ist jedoch die Thrombocyten-

agglutination ein von der Gerinnung völlig unabhängiger Vorgang, der durch die verschiedensten, meist toxisch wirkenden Substanzen ausgelöst werden kann. Wahrscheinlich spielen beide Mechanismen eine Rolle. Wenn aber einmal die Bedingungen für eine Agglutination der Thrombocyten und für das Haftenbleiben der Agglutinate gegeben sind, ist es nur von untergeordneter Bedeutung, ob die Thrombocytenzahl im gegebenen Fall vermehrt ist oder nicht. Berücksichtigt man außerdem, daß gerade für die Thrombocyten in besonderem Maße die These vom vermehrten Verbrauch am Orte der Thrombose gilt, so ist es nicht verwunderlich, daß nach Manifestwerden der Thrombose häufig eine normale oder verminderte Plättchenzahl gefunden wird (*Favre-Gilly*, *Ithier* l. c.).

Ein weiterer Faktor, der Gegenstand besonders eingehender Untersuchungen war, ist das *Prothrombin*. Dieses wird bei manifesten Thrombosen vermehrt, normal und häufig sogar vermindert gefunden (*Cotlove*, *Croizat* und *Blanc*, *Giannico*, *Hurn* u. Mitarb., *Lenègre*, *Merk*, *Meyers* und *Poindexter*, *Peery*, *Runge*, *Soulier*, *Tannières*). Hieraus ergibt sich die heute wohl ziemlich allgemein anerkannte Schlußfolgerung, daß der Prothrombinspiegel für die Diagnose der Thrombose unverwertbar ist.

Die Autoren, die sich mit der Bestimmung der *Acceleratoren* der Prothrombinumwandlung beschäftigt haben, kommen zu einem etwas günstigeren Ergebnis. So fanden *Olwin* und *Fahey* das Ac-Globulin bei 80% der Patienten mit Thrombose vermehrt, *Marrazza* beobachtete eine Vermehrung des labilen Serumfaktors, der wohl dem Accelerin der üblichen Nomenklatur entspricht, und *Krenzer* eine Verkürzung der Aktivierungszeit des Prothrombins bei der Zweiphasenmethode von *Schultze*.

Bei der großen Bedeutung der *Thrombokinase* für die Auslösung von Gerinnungsvorgängen wäre das Studium ihres Verhaltens sehr wichtig. Dies um so mehr, als ein Einströmen von Thrombokinase aus dem Operationsgebiet und aus zerfallenden Zellen bei Tumoren und Infektionen vielfach postuliert wurde. Entsprechende Methoden zur Erfassung der Thrombokinase fehlen jedoch. Der Prothrombinverbrauch soll bei Thrombosen vermehrt sein (*Marrazza*), doch ist auch diese Methode weder für Thrombokinase spezifisch

[illegible]
ist. Es dürfte hiebei jedoch mehr die potentiell bildbare Thrombokinase als die im Plasma in aktiver Form enthaltene eine Rolle spielen (*Deutsch* und *Frischauf*).

[illegible]
tionskrankheiten und Tumoren genannt seien (*Croizat*, *Giannico*), so erkennt man die Bedeutungslosigkeit der Hyperinose für die Diagnose der Thrombose. Von *Cummine* und *Lyons* wurde eine besonders reaktive Form des Fibrinogens als *Fibrinogen B* beschrieben, die bei und besonders vor Thrombosen regelmäßig vermehrt sein soll. Nur *Dunn* und *Gruning* kommen mit dieser Methode zu gleich günstigen Ergebnissen. Die übrigen Autoren weisen darauf hin, daß die Fibrinogen-B-Reaktion bei einer großen Zahl von Patienten ohne Thrombose positiv und bei zahlreichen Thrombosefällen negativ ausfällt, so daß sie ebenfalls keine diagnostischen Rückschlüsse gestattet (*Greig*, *Kay*, *McClure*, *Trethewie*, *Voorhees*).

Lenggenhager sowie *Kay* und *Ochsner* haben das Interesse besonders auf das *Anti-*

thrombin hingelenkt, welches bei Thrombosen vermindert sein soll. Auf die methodischen Schwierigkeiten und Einwände der Antithrombinbestimmung ist *Seegers* auf diesem Kongreß eingegangen. Nur *Gruning* und *Perlick* glauben die Antithrombinverminderung in verwertbarem Ausmaß bestätigen zu können. Die meisten Autoren lehnen jedoch die Signifikanz der Antithrombinbefunde ab (*D'Alessandro, Griffith, MacLachlin, Tannières*)

Berücksichtigt man die große Anzahl der Faktoren, die in den Ablauf des Gerinnungsvorganges verwickelt sind, so muß man erkennen, daß die Möglichkeiten der Veränderungen mannigfaltige und wahrscheinlich von Fall zu Fall sehr wechselnde sind. Es haben sich nun mehrere Autoren der Mühe unterzogen, eine größere Anzahl von Gerinnungsfaktoren gleichzeitig zu bestimmen; sie konnten geringfügige Veränderungen mehrerer Faktoren nachweisen, von denen jede einzelne wahrscheinlich nicht ausgereicht hätte, eine Thrombose auszulösen. Hier ist der *Gerinnungsindex von Bancroft* zu nennen, der Prothrombin, Fibrinogen und Antithrombin berücksichtigt und seinerzeit recht günstig beurteilt wurde (*Sandrock, Mahoney*), sich aber wohl wegen der Umständlichkeit der Durchführung dreier Gerinnungsanalysen nicht entsprechend durchsetzen konnte Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, daß für das Zustandekommen einer Thrombose ganz allgemein die Störung des Gleichgewichtes der gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Faktoren verantwortlich ist, eine Auffassung, die in Deutschland besonders von *Marx* vertreten wurde und die sich schon seit langem in Frankreich allgemeiner Anerkennung erfreut (*Soulier* u. Mitarb , *Beaumont* u. Mitarb , *Favre-Gilly* u. Mitarb., *Gerson*). Hiemit rückt die Bedeutung komplexer Gerinnungsuntersuchungen, die die Erfassung der Hyperkoagulabilität ermöglichen, in den Vordergrund Die einfachste dieser komplexen Methoden ist die Bestimmung der *Gerinnungszeit*, die jedoch wegen ihrer großen Schwankungsbreite und des großen Einflusses der Beimengung kleiner Thrombokinasemengen bei der Blutabnahme keine verwertbaren Ergebnisse liefert (*Kay, Schneider, Tannières, Tretheure*) Auch die Durchführung der Bestimmung in silikonisierten Gefäßen (*Ingram* und *Biggs, McCleery, Morgan* und *Barker*) hat keinen sicheren Fortschritt gebracht, da der Einfluß der Verunreinigung der Blutproben mit Thrombokinase noch größer ist und als neues störendes Moment Unterschiede in der Oberflächenbeschaffenheit der Röhrchen hinzutreten.

einzusehen, außer man zieht die Ansicht *Quicks* zur Erklärung heran, nach der das Weiterwachsen des Thrombus durch das aus dem Gerinnungskopf ausgepreßte Serum bedingt sein soll. Es ist nicht verwunderlich, daß die mit diesem Test erzielten Ergebnisse in ihrer Bedeutung für die Thrombosediagnose sehr zweifelhaft sind (*Dyckerhoff* und *Borrmann*, *Fontaine* u. Mitarb., *Goossens, Jentzer, v. Kaulla* und *Olivier, Manstein, Marx* und *Bayerle*, *Niedermowe, Seulberger, Storz*)

Die besten Ergebnisse dürfte bisher der *Heparintoleranztest* in seinen verschiedenen Modifikationen ergeben haben. Von diesen dürften die In-vitro-Teste den In-vivo-Testen vorzuziehen sein. Bei Myokardinfarkten kann allerdings als Folge der durch den Schock einsetzenden Regulationen eine Verminderung der Heparintoleranz gefunden werden (*Beaumont, Lenègre, Beaumont, Maurice* u. Mitarb , *Reca*), doch steigt die Toleranz gegen Ende der ersten Woche wieder an, so daß von dieser Zeit an die Gefahr des Auftretens peripherer Thrombosen besteht (*Beaumont, Chevalier* u. Mitarb.).

Eine andere Methode, über die bisher nur beschränkte, aber ausschließlich günstige Ergebnisse vorliegen, ist die *Thrombelastographie von Hartert*. Der Teil der Thrombelasto-

graphie, der in diesem Zusammenhang zur Anwendung kommt, stellt eigentlich nur ein verfeinertes objektives Verfahren der Gerinnungszeitbestimmung dar. Wie aus den Untersuchungen von *Runge* und *Hartert* hervorgeht, ist eine Verkürzung der Reaktionszeit besonders vor dem Auftreten der Thrombose nachweisbar, während diese bei manifester Thrombose oder bei Infarkt häufig bereits wieder normal oder sogar verlängert sein kann. Eine nachgewiesene gesteigerte Gerinnungstendenz spricht eher für eine Thrombosegefahr als für eine bestehende Thrombose (*Marx* und *Bayerle*).

Wie aus den dargestellten Untersuchungen hervorgeht, können bei Thrombosen und besonders vor dem Manifestwerden derselben charakteristische Veränderungen des Gerinnungsablaufes in einem Teil der Fälle nachgewiesen werden. Da aber gleichartige Veränderungen auch häufig unter anderen Bedingungen gefunden werden können, ist ihr Nachweis für die Stellung der Diagnose Thrombose nur von geringer Bedeutung. Die Beurteilung der Veränderungen der Gerinnungsfaktoren wird besonders dadurch erschwert, daß es im Anschluß an Operationen, Entbindungen und Traumen ziemlich regelmäßig zu Veränderungen des Gerinnungsablaufes kommt, wobei zeitweise eine gesteigerte Gerinnungsneigung beobachtet werden kann, ohne im Einzelfall notwendigerweise von einer Thrombose gefolgt zu sein. Ähnliche Zustände mit gesteigerter bzw. verminderter Gerinnungstendenz finden sich bei Vagotonie und Sympathikotonie (*Halse, Seulberger*). Bei vegetativ labilen Patienten sind daher auch die postoperativen Schwankungen stärker ausgebildet und ist infolgedessen auch die Thrombosegefahr größer (*Seulberger*).

Die Gerinnungsneigung ist meist gleich nach Beginn der Narkose stark erhöht (*Starup, Runge, Hartert*), normalisiert sich am 2. bis 3. Tag (*Bock, McCleery, Kaulla, Starup, Bifani, De Takats, Franchi, Garrett, Soulier, Sigg, Warren* und *Amdur*) und erfährt eine neuerliche Erhöhung zu Beginn der 2. Woche (*Bultemann, Chaton, Bifani, Goossens, Kaulla* und *Vock, Scali, Schwenzer, Hartert, Runge*). Man findet meist in der ersten Woche eine Verminderung der Thrombocytenzahl (*Bifani, Gugelman, Wanner, Warren* und *Amdur*), des Prothrombins (*Ambrosi, Bifani, Kraus, Runge, Wanner, Warren* und *Amdur*), der Acceleratoren (*Warren* und *Belko*) und des Antithrombins (*Gugelman, Gruning, Kay, Marggraf, Wanner*) sowie eine Vermehrung von Fibrinogen (*Bifani, Cohen, Heusser, Hidalgo, Kay, Marggraf, Tretheivie, Warren*) und ein Auftreten von Fibrinogen B (*Bourgain, Dunn, Greig, Rygan, Tretheivie*). Zu Beginn der 2. Woche findet sich dann eine Vermehrung der Thrombocyten (*Bifani, Dawbarn, Gugelman, Kaulla* und *Vock, Scali, Wanner, Warren* und *Amdur*), des Prothrombins (*Bifani, Franchi, Gugelman, Marggraf, Schwenzer, Rehn, Krauss*), der Acceleratoren (*Marggraf*), des Fibrinogens und des Fibrinogen B.

Auch bei zahlreichen internen Erkrankungen findet sich eine Vermehrung eines oder mehrerer Gerinnungsfaktoren. Diese Erkrankungen sind auch tatsächlich als thrombosegefährdet bekannt. So findet sich eine Vermehrung des Prothrombins bei essentieller Hypertonie, Arteriosklerose, Endangitis, Diabetes (*Giannico*), Karzinom (*Amanina*), Infektionskrankheiten (*Gropp*) und besonders am Ende der Gravidität (*Giannico, Thodarson*), des Faktors VII am Ende der Gravidität (*Koller*), eine Vermehrung des Fibrinogens bei Hypertonie, Arteriosklerose, Endangitis, Diabetes (*Giannico, Schulz*), dekompensierten Vitien (*Dunn, Keller*) und Gravidität, ein Auftreten von Fibrinogen B bei Infektionskrankheiten (*Dunn*), eine Vermehrung der Thrombokinase bei Endangitiden und Karzinomen (*Giannico*), eine Verminderung des Antithrombins bei Endangitiden, dekompensierten Vitien (*Perlick*), Angina pectoris (*Pomerantz*), eine Vermehrung bzw. Veränderungen der Thrombocyten bei Karzinomen, Polyglobulien, Leukämie und in der Schwangerschaft (*Hittmair*). Aber auch gegenteilige Ergebnisse sind mitgeteilt, wie eine Verminderung des Prothrombins bei Karzinomen (*Beller*) und eine Vermehrung des Antithrombins bei kardialer Dekompen-

thrombin hingelenkt, welches bei Thrombosen vermindert sein soll. Auf die methodischen Schwierigkeiten und Einwände der Antithrombinbestimmung ist *Seegers* auf diesem Kongreß eingegangen. Nur *Gruning* und *Perlick* glauben die Antithrombinverminderung in verwertbarem Ausmaß bestätigen zu können. Die meisten Autoren lehnen jedoch die Signifikanz der Antithrombinbefunde ab (*D'Alessandro, Griffith, MacLachlin, Tannières*)

Berücksichtigt man die große Anzahl der Faktoren, die in den Ablauf des Gerinnungsvorganges verwickelt sind, so muß man erkennen, daß die Möglichkeiten der Veränderungen mannigfaltige und wahrscheinlich von Fall zu Fall sehr wechselnde sind. Es haben sich nun mehrere Autoren der Mühe unterzogen, eine größere Anzahl von Gerinnungsfaktoren gleichzeitig zu bestimmen, sie konnten geringfügige Veränderungen mehrerer Faktoren nachweisen, von denen jede einzelne wahrscheinlich nicht ausgereicht hätte, eine Thrombose auszulösen. Hier ist der *Gerinnungsindex von Bancroft* zu nennen, der Prothrombin, Fibrinogen und Antithrombin berücksichtigt und seinerzeit recht günstig beurteilt wurde (*Sandrock, Mahoney*), sich aber wohl wegen der Umständlichkeit der Durchführung dreier Gerinnungsanalysen nicht entsprechend durchsetzen konnte. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, daß für das Zustandekommen einer Thrombose ganz allgemein die Störung des Gleichgewichtes der gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Faktoren verantwortlich ist, eine Auffassung, die in Deutschland besonders von *Marx* vertreten wurde und die sich schon seit langem in Frankreich allgemeiner Anerkennung erfreut (*Soulier* u. Mitarb., *Beaumont* u. Mitarb., *Favre-Gilly* u. Mitarb., *Gerson*). Hiemit rückt die Bedeutung komplexer Gerinnungsuntersuchungen, die die Erfassung der Hyperkoagulabilität ermöglichen, in den Vordergrund. Die einfachste dieser komplexen Methoden ist die Bestimmung der *Gerinnungszeit*, die jedoch wegen ihrer großen Schwankungsbreite und des großen Einflusses der Beimengung kleiner Thrombokinasemengen bei der Blutabnahme keine verwertbaren Ergebnisse liefert (*Kay, Schneider, Tannières, Tretheuie*). Auch die Durchfüh-

schiede in der Oberflächenbeschaffenheit der Röhrchen hinzutreten.

einzusehen, außer man zieht die Ansicht *Quicks* zur Erklärung heran, nach der das Weiterwachsen des Thrombus durch das aus dem Gerinnungskopf ausgepreßte Serum bedingt sein soll. Es ist nicht verwunderlich, daß die mit diesem Test erzielten Ergebnisse in ihrer Bedeutung für die Thrombosediagnose sehr zweifelhaft sind (*Dyckerhoff* und *Borrmann*, *Fontaine* u. Mitarb., *Goossens, Jentzer*, v. *Kaulla* und *Olivier, Manstein, Marx* und *Bayerle, Niedermowe, Seulberger, Storz*).

Die besten Ergebnisse dürfte bisher der *Heparintoleranztest* in seinen verschiedenen Modifikationen ergeben haben. Von diesen dürften die In-vitro-Teste den In-vivo-Testen vorzuziehen sein. Bei Myokardinfarkten kann allerdings als Folge der durch den Schock einsetzenden Regulationen eine Verminderung der Heparintoleranz gefunden werden (*Beaumont, Lenègre, Beaumont, Maurice* u. Mitarb., *Reca*), doch steigt die Toleranz gegen Ende der ersten Woche wieder an, so daß von dieser Zeit an die Gefahr des Auftretens peripherer Thrombosen besteht (*Beaumont, Chevalier* u. Mitarb.).

Eine andere Methode, über die bisher nur beschränkte, aber ausschließlich günstige Ergebnisse vorliegen, ist die *Thrombelastographie von Hartert*. Der Teil der Thrombelasto-

N. W., und *Mann, F. D.*: Amer. J. clin. Path. 17, 709 (1947). – *Ingram, G. I. C.*, und *Biggs, R.*: J. clin. Path. 6, 46 (1953). – *Jentzer, A.* Rev. méd. Suisse rom. 66, 257 (1946). – *Jürgens, J.*: Klin. Wschr. 30, 483 (1952). – *Jürgens, R.*: Europ. med. Rdsch. 3, 70 (1950). – *Jurgens, R.*, und *Braunsteiner, H.*: Schweiz. med. Wschr. 80, 1388 (1950). – *Kaulla, K. N.*, und *Olivier, W.*: Dtsch. Z. Chir. 256, 422 (1942) – *Kaulla, K. N.*, und *Vock, R.* Dtsch. Z. Ch
Weiss, G N., und *Ochsner, A.* Surgery 28, 24 (1950)
Arch. klin. Med. 199, 169 (1952). – *Koller, F*, *Loelig*
med. Wschr. 77, 528 (1952). – *Kraus, H. H.* Münch. med Wschr. 94, 1954 (1952). – *Krenzer, W.*: Medizinische 1950, 960. – *Lenègre, J.*, und *Beaumont, J.* Rev. Prat. (Paris) 1, 265 (1951). – *Lenggenhager, K.*: Über die Entstehung, Erkennung und Vermeidung der postoperativen Fernthrombose. Thieme, Leipzig 1941; Dtsch. Z Chir. 244, 77 (1935). – *Losner, S.*, *Volk, B. W*, und *Wilensky, N. D.*: Arch. intern Med. 93, 231 (1954). – *Lubarsch, O.* Jahreskurse ärztl. Fortbild. 7, 17 (1916). – *Manstein, B*: Dtsch. med. Wschr. 1943, 104 – *Marggraf, W.* und *Hinrichs, K.*: Bruns' Beitr. 184, 428 (1952). – *Marmont, M.*, und *Palmieri, Q.*: Rec. Progr. Med. 11, 145 (1951); 3rd Congr. Haemat. Cambridge 1950, S. 457. – *Marrazza, P.*, und *Girolamo, O.* Arch Hämat. 35, 1073 (1951). – *Marx, R.*: Ärztl. Forsch. 2, 413 (1948). – *Marx, R.*, und *Bayerle, H.* Z ges. exp. Med 114, 662 (1945); Ärztl. Forsch. 4, 72 (1950). – *McCleery, R. S.*, *Yarborough, J. A.*, und *Weidner, M. G.* Surgery 31, 28 (1952). – *McClure, R. D.*, *Lam, C. R.*, *Barron, J.*, und *Margulis, A R* Ann Surg. 130, 439 (1949). – *McLachlin, J.*, *Kachel, P.*, und *Paterson, J. C.*: Surg Gynec. Obstet. 94, 297 (1952) – *Merk, K.* Münch. med. Wschr. 94, 1971 (1952). – *Meyers, L*: Arch. intern. Med. 82, 419 (1948). – *Meyers, L*, und *Poindexter, C. A*: Amer. Heart J. 31, 27 (1946). – *Morgan, J. L.*, *Barker, N. W*, und *Roth, G M.* Amer. J. Physiol. 155, 455 (1948). – *Morrison, M.*, *Richter, I H*, und *Loewe, L.* Amer J clin Path 18, 879 (1948). – *de Nicola, P.*: Proc. 3rd Congr. Haemat. Cambridge 1950, S. 462 – *Niedermowe, W.*, und *Sarre, H.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 191, 288 (1943). – *Olwin, J. H.*, und *Fahey, J L.* Ann. Surg 132, 443 (1950). – *Peery, Th. M.*, *Miller, F. N.*, und *Rullis, I.* Med. Ann Distr. Columbia 21, 303 (1952). – *Perlick, E.* Ärztl. Forsch. 6, II/49 (1952). – *Pomerantz, H. Z*, *Beatty, Th*, und *Stohlman, F*. Canad. med. Ass. J. 69, 621 (1953). – *Quick, A. J.* Surg. Gynec. Obstet. 91, 296 (1950). – *Reca, R. R.* Prensa méd. argent. 36, 2078 (1949). – *Rehn, E* Dtsch. med Wschr 1947, 595. – *Ribbert, H.*: Dtsch. med. Wschr. 38, 1577, 2270 (1912). – *Runge, H.* Dtsch med. Wschr 77, 1079 (1952) – *Runge, H.*, und *Hartert, I.*: Klin. Wschr. 30, 385 (1952); 31, 32 (1953). – *Ryan, E A.* Canad med Ass J. 64, 237 (1951). – *Sachs, J. J.*: Amer. J. med. Sci 220, 674 (1950) – *Sandrock, R. S.*, und *Mahoney, E. B.* Ann. Surg. 128, 521 (1948). – *Scali, P.*, *Soulier, J. P.*, und *Monsaingeon, A* Progr. méd (Paris) 16, 153 (1948). – *Schnieder, R. A.* J. clin. Invest. 30, 672 (1951). – *Schulz, F. H.* Dtsch GesundhWes 1950, 592 – *Schwenzer, A W.* Geburtsh. u. Frauenheilk. 13, 1 (1953) – *Seulberger, P.*, und *Peters, H.* Langenbecks Arch. 271, 42 (1952). – *Seulberger, P*, *Peters, H.*, und *Döring, H.* Langenbecks Arch. 272, 470 (1952). – *Sigg, B.*: Klin. Wschr. 30, 205 (1952) – *Silverman, S. B.* Blood 3, 147 (1948). – *Soulier, J. P.*: Phlébologie 5, 62 (1952) – *Soulier, J P.* und *Le Bolloch, A. G.* Rev Hémat. 5, 148 (1950); Sang 22, 122 (1951). – *Sposito, M.*, und *Giannico, O.* Progr med. (Napoli) 4, 74 (1948) – *Starup, U.* Nord. Med. 1942, 2876. – *Storz, H.* Klin. Wschr. 1942, 627 – *De Takats, G* J. Amer. med. Ass. 142, 527 (1950). – *Tannieres, M.*: Phlébologie 5, 64 (1954). – *Thordarson, O.* Klin. Wschr. 1941, 572. – *Tretheuie, E. R.*, *Carman, R. D*, und *Day, A. J* Brit J. Surg 38, 30 (1950). – *Voorhees, A. B*, und *Pulaski, E. J.* J. Lab. clin. Med 34, 1352 (1949). – *Wanner, J* Diss Zurich 1950. – *Warren, R*, *Amdur, M. O.*, *Belko, J*, und *Baker, D V.* Arch Surg. 61, 419 (1950) – *Warren, R*, und *Belko, J. S.*: Blood 6, 544 (1951)

Zusammenfassung. Veränderungen des Gerinnungsmechanismus als wesentliche auslösende Ursache einer Thrombose sind nur bei der blanden Fernthrombose zu erwarten.
Veränderung
nungsneigung
erbrauch von
r gesteigerten
Gerinnungsneigung zum Verschwinden. Mitunter kommt es sogar zu einer Verminderung der Gerinnungstendenz. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die Erkrankung mit schweren Symptomen und Schock einhergeht, wie bei Myokardinfarkt oder Lungenembolie. Die Aussicht, eine bevorstehende Thrombose durch Laboratoriumsteste vorhersagen zu können, ist daher gering. Komplexe Untersuchungsmethoden, wie Heparintoleranz-

sation (*Jurgens*). Eine erhohte Heparintoleranz bzw. eine verkurzte Gerinnungszeit wurde bei Hypertonie (*Schnieder*), Arteriosklerose, Endangiitis (*Marmont*), Angina pectoris (*Beaumont*, *Coblentz* u. Mitarb.), kardialer Dekompensation (*Schnieder*, *Beaumont*, *Lenègre* u. Mitarb.), Infektionskrankheiten (*Beaumont*) und anderen gefunden. Alle diese Zustände sind durch eine gewisse Thromboseneigung ausgezeichnet, dennoch ist die Zahl der Patienten, bei denen derartige Veränderungen der Gerinnungsfaktoren in einem gewissen Ausmaß nachweisbar sind, im Vergleich zu der Zahl der tatsächlich auftretenden Thrombosen verhaltnismäßig groß. Diese Veranderungen der Gerinnungsfaktoren im Rahmen der verschiedenen Erkrankungen und Zustande schranken die Bedeutung der Bestimmung der Gerinnungsfaktoren fur die Vorhersage drohender und die Diagnose manifester Thrombosen weitgehend ein. Berucksichtigt man, daß bei schweren Veränderungen von Gefäßwand und Stromung Thrombosen ohne Rücksicht auf die Gerinnungstendenz auftreten können, so erkennt man die Problematik der Ergebnisse erst voll und ganz.

Zusammenfassend kann daher gesagt werden, daß vor dem Zustandekommen von Throm- ... Teil der Fälle besteht, die häufiger durch gering- ... ngsfaktoren als durch massive Veranderung eines ... einzelner Gerinnungsfaktoren vermag daher keinen sicheren Beitrag zur Vorhersage und Diagnose der Thrombose zu leisten. Aussichtsreicher sind globale Methoden der Bestimmung der Gerinnungstendenz; unter diesen stehen der Heparintoleranztest und die Thrombelastographie an erster Stelle. Die Bestimmungen mussen jedoch täglich durchgefuhrt werden, um eine entstehende Gerinnungsneigung zu erfassen.

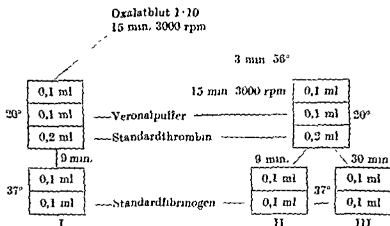
Amantera, G., und *Bertiglia, B.* G. Clin. med 31, 312 (1950). – *Ambrosi, F.* Policlinico, Sez. chir. 1941, H. 6. – *Apitz, K* Ergebn. inn Med. 64/II, 1081 (1945). – *Aschoff, L.* Virchows Arch. path. Anat. 130, 93 (1892) – *Bancroft, F W.*, *Stanley-Brown, M.* Surg. Gynec. Obstet. 54, 898 (1932). – *Beaumont, J. L.*, *Chevalier, H.*, und *Lenègre, J.* Amer. Heart J. 45, 756 (1953). – *Beaumont, J. L.* *Coblentz, B.*, *Maurice, P.*, *Chevalier, H.*, und *Lenègre, J.* Sem. Hôp. Paris 28, 1926 (1952). – *Beaumont, J. L.*, *Gerbaux, A.*, und *Lenègre, J.* Presse méd. 59, 1665 (1951). – *Beaumont, J. L.*, und *Lenègre, J.*: Rev. Hémat. 7, 228 (1952), Sem Hôp. Paris 1951, 2128. – *Beaumont, J. L.*, *Maurice, P.*, *Chevalier, H.*, *Coblentz, B.*, und *Lenègre, J* Sem Hôp. Paris 28, 1917 (1952). – *Beller, F. K*, und *Spechter, H. J* Z. Krebsforsch. 57, 542 (1951). – *Benthaus, J.*, und *Lotzkes, H.* Z. KreislForsch. 41, 380 (1952) – *Bock, H.*: Diss. Berlin 1940. – *Bourgain, R.*, und *Beaumont, J. L.* Sang 24, 433 (1953). – *Bifani, I.*, *Casolo, P.*, und *Colicelli, L* Haemat. Arch. 36, 75 (1952). – *Bultemann, H.* Zbl. Gyn 53, 1218 (1929). – *Chaton, M.*: Rev Chir. 60, 321 (1941) – *Cohen, S* S. Afr. J. med. Sci. 18, 85 (1953). – *Collove, E*, und *Vorzimer, J. J.* Ann intern. Med. 24, 648 (1946) – *Croizat, P*, und *Blanc, R* Sang 23, 44 (1952) – *Cummine, H.*: J. int. Coll. Surg. 12, 456 (1949). – *Cummine, H.*, und *Lyons, R.*: Brit J. Surg. 35, 337 (1948). – *D'Alessandro, A. J.* J. Amer. med. Ass. 147, 1759 (1951). – *Dauborn, R. V.*, *Earlam, F*, und *Evans, W. H.* J. Path. Bact. 31, 833 (1928). – *Della Santa, R.*, und *Faller, R.* Schweiz. med. Wschr. 81, 1242 (1951). – *Deutsch, E.*, und *Frischauf, H.* Schweiz. med. Wschr. 84, 796 (1954). – *Dunn, D. B.*, *Jackson, M. A.*, und *Lyons, R N.* Med J Aust. 1949/I, 266. – *Dyckerhoff, H*, und *Borrmann, H. J.*: Z. ges exp. Med. 113, 585 (1944) – *Favre-Gilly, J.*, *Borel-Milhet, J.*, *Bruel, M.*, und *Croizat, P* Sang 22, 667 (1951). – *Favre-Gilly, J.*, *Bret, J.*, und *Borel-Milhet, J.*: Sang 22, 279 (1951). – *Favre-Gilly, J.*, *Ithier, S*, *Blanc, R.*, *Borel-Milhet, M. F.*, *Croizat, P.*, und *Froment, R.*: Lyon chir. 47, 825 (1952). – *Fontaine, R.*, *Mandel, P.*, *Buck, P.*, und *Apprill, G.* Gaz. Hôp. (Paris) 121, 439 (1948) – *Franchi, G.*, und *Brigand, J* Rev. Prat. (Paris) 2, 1735 (1952) – *Garrett, J. V.*: J. clin. Pathol 6, 294 (1953). – *Gerson, L.* Presse méd. 58, 1125 (1950). – *Giannico, O.*: Policlinico 35, 1271 (1948). – *Giese, R*: Zbl. Chir. 74, 565 (1949). – *Goossens, N.*, und *Dirnberger, P.* Med. Mschr. 6, 297 (1952). – *Goossens, N*, und *Liebich, H* ...
Griffith, H.: J. ...
Med. Mschr. 5, ...
W.: Helv. chir. ...
med. Wschr. 9., 1... – ... Surg. Gynec. Obstet. 95, 661 (1952). – *Hinrichs, K.*, und *Marggraf, W.*: *A. H.*, und *Ralls, R. J.*: Surg. Gynec. Obstet. 95, 661 (1952). – *Hinrichs, K.*, und *Marggraf, W.*: Bruns' Beitr. 183, 430 (1951). – *Hittmair, A.*: Folia haemat. (Lpz.) 35, 156 (1928). – *Hurn, M.*, *Barker*,

Profibrinolysin, Thrombininhibitor und Antithrombin bei Thrombosen und während einer antikoagulierenden Therapie

S. Witte

Medizinische Universitätsklinik Erlangen (Deutschland) – Direktor: Prof. N. Henning

Die gerinnungshemmenden Substanzen des Blutes sind bisher nur wenig untersucht worden, besonders auch in bezug auf die thromboembolischen Erkrankungen. Man findet ganz unterschiedliche und widersprechende Beobachtungen auf diesem Gebiet (2–7, 9, 10, 13). Das mag zum großen Teil methodische Gründe haben, weil eine getrennte Erfassung der verschiedenen gerinnungshemmenden, körpereigenen Stoffe auf Schwierigkeiten stieß. Es wurden deshalb von uns einige Methoden ausgebaut, die eine bessere isolierte Bestimmung dieser Faktoren erlauben (1, 8, 11, 12, 14, 15). Es sollen untersucht werden: 1. der sogenannte Thrombininhibitor, bestehend aus Heparin und einem Cofaktor, 2. das natürliche Plasmaantithrombin, das in vitro langsamer als der Inhibitor wirkt und zur Metathrombinbildung führt, und 3. die potentielle fibrinolytische Aktivität des Plasmas, zu der das Profibrinolysin und seine wahrscheinlichen Aktivatoren (8) gehören. Abb. 1 zeigt eine



Gerinnungszeit I–II = Thrombininhibitor, Gerinnungszeit III = Antithrombin

Abb. 1. Schematische Darstellung der Methoden zur Bestimmung von Thrombininhibitor und Antithrombin.

schematische Darstellung des methodischen Vorgehens. Die thrombininaktivierende Wirkung des nativen und des defibrinierten Plasmas wird nach 9 und 30 Min. Inkubation gemessen. Die Gerinnungszeiten der Standardfibrinogenlösung sind dann ein Maß für den Thrombininhibitor bzw. das Antithrombin. Bei der Bestimmung der potentiellen fibrinolytischen Aktivität (Abb. 2) geht man von einer Plasmafraktion aus, die das Profibrinolysin und vielleicht auch Fermentaktivatoren enthält. Man inkubiert mit Streptokinase und mißt die Lysiszeit eines Standardfibringerinnsels unter Einwirkung des aktivierten Fibrinolysins.

Wie verhalten sich nun diese zwei gerinnungshemmenden Faktoren bei [illegible]

test, Gerinnungszeitbestimmung in silikonisierten Gefäßen, Thrombelastographie, dürften mehr Aussicht auf Erfolg bringen als noch so empfindliche Bestimmungsmethoden für einzelne Gerinnungsfaktoren.

Résumé. Seuls certains cas de thrombose à distance sont la conséquence d'une hypercoagulabilité sanguine anormale. Dans d'autres cas, une stase sanguine anormale ou des altérations de la paroi vasculaire peuvent être la cause de la thrombose. Dans le premier groupe mentionné, l'hypercoagulabilité peut être constatée éventuellement dans la phase préthrombotique et elle est due plus souvent à de petites altérations de plusieurs facteurs de coagulation qu'à une altération massive d'un seul facteur. Au moment de la manifestation de la thrombose, l'hypercoagulabilité peut avoir déjà disparu à la suite d'une consomption de facteurs de la coagulation sanguine par la thrombose ou de l'entrée en action de mécanismes de contre-régulation. C'est pourquoi la détermination de facteurs individuels de la coagulation n'offre aucune certitude pour prédire ou diagnostiquer une thrombose. Bien plus sensibles, cependant, sont les méthodes globales comme le temps de coagulation sensibilisé ou le test de tolérance à l'héparine, ou la thrombélastographie. Ces tests doivent être exécutés quotidiennement afin de pouvoir détecter l'hypercoagulabilité de la phase préthrombotique

Summary. An abnormal blood coagulation with hypercoagulability is the cause of thrombosis only in a part of the patients with thromboembolic disease. In others abnormal stasis or changes of the vascular wall may be the cause of thrombosis. In the first group a hypercoagulability may be found in the prethrombotic state, which is more frequently caused by minor changes of several clotting factors rather than by a major change of one individual factor. At the time of the manifestation of the thrombosis the hypercoagulability may have already disappeared owing to consumption of clotting factors during thrombosis or mechanisms of counter-regulation Therefore, the determination of individual clotting factors does not offer any assurance for the prognosis or diagnosis of thrombosis. Global methods, however, such as sensibilized clotting time, or heparin tolerance test, or thrombelastography are more useful. These tests need to be done daily in order to provide the opportunity to show up the hypercoagulability of the prethrombotic state.

Diskussion

W. Remde, Jena (Deutschland) Zu dem Vortrage von *Deutsch* möchte ich bemerken, daß auch wir in der medizinischen Universitätsklinik Jena die Beobachtung, daß bei thrombotischen Erkrankungen

[illegible] überraschende Feststellung, daß unter der Therapie [illegible] ...tere Senkung des Prothrombinpotentials zu erwarten war, der Prothrombinspiegel anstieg, so daß wir die Dosierung erhöhen mußten, um in den therapeutisch o[illegible]

Nach d[illegible]
botischen [illegible]
Präparate[illegible]

[illegible]
Prothrombins führen.

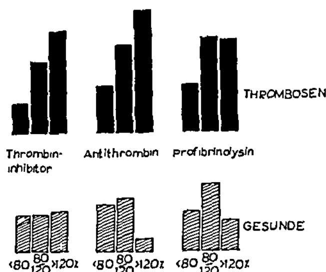


Abb. 3. Die Konzentration von Thrombininhibitor, Antithrombin und Profibrinolysin während einer Marcoumar-Medikation bei Thrombosen und bei Gesunden.

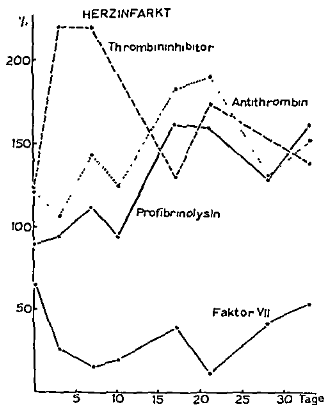
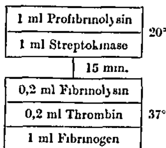


Abb. 4 Der Verlauf von Thrombininhibitor, Antithrombin, Profibrinolysin und Faktor VII während einer Marcoumar-Therapie bei Myokardinfarkt.

0,5 ml defibriniertes Plasma
$(NH_4)_2SO_4$ 30%ige Sättigung
+1 ml NaCl 0,9%



Lysiszeit

Abb. 2. Schematische Darstellung der Methode zur Bestimmung der potentiellen fibrinolytischen Aktivität.

kungsbereich von 80–120% des Durchschnitts Gesunder, eine Gruppe mit Verminderung der Faktoren bei Werten unter 80% und eine dritte Gruppe mit Vermehrung der Gerinnungshemmung bei Konzentrationen über 120%. Bei 25 Kranken mit Thrombosen fanden sich etwa in der Hälfte der Fälle erhöhte Blutspiegelwerte des Thrombininhibitors, des Antithrombins und des Profibrinolysins. Werte unter 80% dagegen kamen beim Inhibitor nur einmal und beim Profibrinolysin nur dreimal vor. Beim Antithrombin wurden unter die Norm verminderte Konzentrationen überhaupt nicht gefunden (Tab. 1).

Tabelle 1
Die Konzentrationen von Thrombininhibitor, Antithrombin und Profibrinolysin bei 25 Fällen thromboembolischer Erkrankungen

Faktor	80–120%	<80%	>120%
Thrombininhibitor	13	1	11
Antithrombin	11	–	14
Profibrinolysin	9	3	13

Während einer antikoagulierenden Therapie mit 3-(1'-Phenyl-propyl-)-4-oxycumarin («Marcoumar» Roche) fanden sich bei Thromboembolieerkrankungen ähnliche Verhältnisse (Abb. 3). Auf Abb. 3 sind die drei erwähnten Konzentrationsbereiche als drei Säulen dargestellt. Wir finden beim Thrombininhibitor und Antithrombin die meisten Werte in der Gruppe mit hohem Blutspiegel, dagegen nur wenige Fälle mit Werten unter 80%. Die Gruppe mit einer normalen Konzentration der beiden antithrombischen Faktoren umfaßt ungefähr die Hälfte aller 76 Untersuchungen. Beim Profibrinolysin lagen mehr als ¾ aller Befunde im erhöhten oder normalen Konzentrationsbereich und nur knapp ¼ in der Gruppe unter 80%. Daß diese Befunde etwas für die Thrombosekrankheit Charakteristisches darstellen, beweist ein Vergleich mit der in Abb. 3 unten stehenden Aufstellung. Hier sind die Ergebnisse einer Marcoumar-Medikation bei Gesunden dargestellt. Die Befunde streuen um die Mittelwerte nach oben und unten in gleicher Weise. Die Verschiebung nach rechts zu den hohen Konzentrationen, wie sie in der oberen Reihe bei den Thrombosen deutlich ist, fehlt hier.

Wenn man Verlaufsbeobachtungen der drei gerinnungshemmenden Faktoren während der antikoagulierenden Behandlung über mehrere Wochen anstellt, so kann man noch einige weitere interessante Beobachtungen machen.

Zusammenfassung. Bei thromboembolischen Krankheiten wurden die potentielle fibrinolytische Aktivität des Plasmas, der Thrombininhibitor (Heparin+Cofaktor) und das Plasmaantithrombin isoliert quantitativ bestimmt. Es fand sich eine signifikante Vermehrung von Profibrinolysin, Thrombininhibitor und Antithrombin in der Hälfte aller untersuchten Fälle. Besonders auffallend waren die hohen Blutspiegel des Thrombininhibitors bei frischen Thromboembolien. Im Gegensatz dazu wurden Werte der untersuchten drei Faktoren, die unterhalb des Bereiches gesunder Kontrollen lagen, bei diesen Krankheiten nur vereinzelt beobachtet.

Während einer An[illegible]
coumar) zeigten das [illegible]
Plasmas ei[illegible] zwischen dem Anstieg
des Profibr[illegible] ließen sich feststellen.
Die Beobachtung des Verhaltens von [illegible]ombin und Profibrinolysin kann deshalb zu einem besseren Verständnis der Wirkung einer antikoagulierenden Therapie beitragen.

Résumé. On a déterminé, séparément et quantitativement, lors de thromboembolies, l'activité fibrinolytique potentielle du plasma, l'inhibition thrombinique (héparine+cofacteur) et l'antithrombine plasmatique. On a constaté une augmentation marquée de la profibrinolysine, de l'inhibiteur thrombinique et de l'antithrombine dans la moitié de tous les cas examinés. Ce qui est frappant, c'est d'observer un taux élevé de l'inhibiteur thrombinique lors de thromboembolies récentes Par contre, dans de tels cas, on n'a constaté que très rarement des valeurs au-dessous de celles obtenues dans des cas de contrôle sains pour les trois facteurs.

Lors d'un traitement anticoagulant par la 3-(1'-phényl-propyl-)-4-hydroxy-coumarine (marcoumar), l'antithrombine plasmatique avait tendance à une augmentation progressive; ceci a également été constaté pour l'activité fibrinolytique potentielle du plasma. On a pu établir une corrélation entre l'augmentation de la profibrinolysine et l'amélioration clinique.

L'observation du comportement de l'inhibiteur thrombinique, de l'antithrombine et de la profibrinolysine permet donc de mieux comprendre l'effet d'un traitement par les anticoagulants.

Summary. In thrombo-embolic diseases the potential fibrinolytic activity of the plasma, the thrombin inhibitor (heparin and cofactor) and the plasmatic antithrombin were determined. A significant increase of profibrinolysin, thrombin inhibitor and antithrombin was found in 50% of the cases tested. In recent cases of thrombo-embolism the level of thrombin inhibitor was strikingly high. On the other hand in this disease levels below the normal have been observed but very rarely.

During anticoagulant therapy with 3-(1'-phenyl-propyl-)-4-hydroxycoumarin (marcoumar) antithrombin and the potential fibrinolytic activity of the plasma showed a tendency to increase. Connections between the increase of profibrinolysin and the clinical improvement of thrombosis were observed

Therefore the observation of thrombin inhibitor, antithrombin and profibrinolysin may contribute to a better understanding of anticoagulant therapy

Diskussion

H. G. Lasch, Heidelberg (Deutschland): Behandelt man Serum mit Bariumsulfat, dann steigt seine Antithrombinaktivität an, worauf *Seegers* schon früher hinwies Gibt man so behandeltem Serum geringe Mengen Faktor VII zu, dann fällt seine Antithrombinaktivität wieder auf normale Werte.

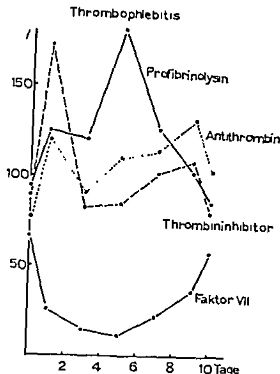


Abb. 5. Der Verlauf von Thrombininhibitor, Antithrombin, Profibrinolysin und Faktor VII während der Marcoumar-Behandlung bei einer akuten Thrombophlebitis.

Abb.
renden
in den e
eingezeichneten Kurve des Faktors VII zu erkennen ist, steigt das Plasmaantithrombin bis auf 190% an. Zur gleichen Zeit findet sich eine Steigerung der potentiellen fibrinolytischen Aktivität des Plasmas, die bis zum Ende der Beobachtungszeit andauert Der Verlauf dieses Infarktfalles war komplikationslos, der Patient wurde unter der Therapie bald beschwerdefrei.

Abb. 5 stellt eine akute Thrombophlebitis dar. Bei ihr ist besonders die Vermehrung des Profibrinolysins während der schnellen Rückbildung der Thrombose unter der Antikoagulantientherapie bemerkenswert. Thrombininhibitor und Antithrombin zeigen hier nur einen vorübergehenden Anstieg Die Beobachtung, daß das Ansteigen des fibrinolytischen Profermentes mit der Rückbildung von Thrombosen parallel geht, ließ sich auch an anderen Fällen beobachten.

Wenn man unsere Befunde überblickt, so hat man den Eindruck, daß eine Vermehrung der gerinnungshemmenden Faktoren für thromboembolische Erkrankungen recht bezeichnend ist Ferner ist die Hyperheparinämie bei Embolien besonders auffallend. Das mag als Symptom des akuten Schocks zu werten sein Und schließlich scheint die Steigerung der Antithrombine und vor allem die Steigerung des Profibrinolysins im Verlauf einer erfolgreichen antikoagulierenden Therapie ein wichtiger Befund zu sein.

1. *Astrup, T.*, und *Alkaersig, N* Arch. Biochem. Biophys. 37, 99 (1952). – 2. *Bally, P. R.* Z. klin. Med. 148, 295 (1951). – 3. *Griffith, W. H.* J. Lab. clin. Med. 40, 367 (1952). – 4. *Kaulla, K. N. v.* Medizinische 1953, 1651. – 5. *Mahoudeau, D*, *Daum, S.*, und *Dubrisay, J* Presse méd. 1954, 262. – 6. *Marx, R.*, und *Schmidt, H.* Ärztl Forsch. 5, 192 (1951). – 7. *McLachlin, J.*, *Paul, R*, und *Paterson, J. C.:* Surg. Gynec. Obstet. 94, 297 (1952). – 8. *Müllertz, S.*, und *Lassen, M.*. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 82, 264 (1953). – 9. *Pemrick, T. D.*, und *Musselman, M. M.*· Amer. J. Med. 12, 603 (1952). – 10. *Perlick, E.:* Ärztl. Forsch. 6, 49 (1952). – 11. *Permin, P. M.* Acta physiol. scand. 20, 388 (1950). – 12. *Schmid, J.*· Wien. Z. inn. Med. 32, 108 (1951). – 13. *Schmid, J.* Die Blutgerinnung in Theorie und Praxis. Wilhelm Maudrich, Wien 1951 (Lit.). – 14. *Witte, S*, und *Dirnberger, P.* Klin. Wschr. 1953, 598. – 15. *Witte, S*, und *Dirnberger, P.* Klin. Wschr. 1954, 133.

Zusammenfassung. Bei thromboembolischen Krankheiten wurden die potentielle fibrinolytische Aktivität des Plasmas, der Thrombininhibitor (Heparin+Cofaktor) und das Plasmaantithrombin isoliert quantitativ bestimmt. Es fand sich eine signifikante Vermehrung von Profibrinolysin, Thrombininhibitor und Antithrombin in der Hälfte aller untersuchten Fälle. Besonders auffallend waren die hohen Blutspiegel des Thrombininhibitors bei frischen Thromboembolien. Im Gegensatz dazu wurden Werte der untersuchten drei Faktoren, die unterhalb des Bereiches gesunder Kontrollen lagen, bei diesen Krankheiten nur vereinzelt beobachtet.

Während einer Antikoagulantientherapie mit 3-(1'-Phenyl-propyl-)-4-oxycumarin (Marcoumar) zeigten das Plasmaantithrombin und die potentielle fibrinolytische Aktivität des Plasmas eine Tendenz zu weiterer Vermehrung. Zusammenhänge zwischen dem Anstieg des Profibrinolysins und der klinischen Besserung von Thrombosen ließen sich feststellen.

Die Beobachtung des Verhaltens von Thrombininhibitor, Antithrombin und Profibrinolysin kann deshalb zu einem besseren Verständnis der Wirkung einer antikoagulierenden Therapie beitragen.

Résumé. On a déterminé, séparément et quantitativement, lors de thromboembolies, l'activité fibrinolytique potentielle du plasma, l'inhibition thrombinique (héparine+cofacteur) et l'antithrombine plasmatique. On a constaté une augmentation marquée de la profibrinolysine, de l'inhibiteur thrombinique et de l'antithrombine dans la moitié de tous les cas examinés Ce qui est frappant, c'est d'observer un taux élevé de l'inhibiteur thrombinique lors de thromboembolies récentes Par contre, dans de tels cas, on n'a constaté que très rarement des valeurs au-dessous de celles obtenues dans des cas de contrôle sains pour les trois facteurs

Lors d'un traitement anticoagulant par la 3-(1'-phényl-propyl-)-4-hydroxy-coumarine (marcoumar), l'antithrombine plasmatique avait tendance à une augmentation progressive, ceci a également été constaté pour l'activité fibrinolytique potentielle du plasma On a pu établir une corrélation entre l'augmentation de la profibrinolysine et l'amélioration clinique

L'observation du comportement de l'inhibiteur thrombinique, de l'antithrombine et de la profibrinolysine permet donc de mieux comprendre l'effet d'un traitement par les anticoagulants.

Summary. In thrombo-embolic diseases the potential fibrinolytic activity of the plasma, the thrombin inhibitor (heparin and cofactor) and the plasmatic antithrombin were determined. A significant increase of profibrinolysin, thrombin inhibitor and antithrombin was found in 50% of the cases tested. In recent cases of thrombo-embolism the level of thrombin inhibitor was strikingly high. On the other hand in this disease levels below the [illegible] to increase. Connections between the increase of profibrinolysin and the clinical improvement of thrombosis were observed

Therefore the observation of thrombin inhibitor, antithrombin and profibrinolysin may contribute to a better understanding of anticoagulant therapy

Diskussion

H. G. Lasch, Heidelberg (Deutschland) Behandelt man Serum mit Bariumsulfat, dann steigt seine Antithrombinaktivität an, worauf *Seegers* schon früher hinwies Gibt man so behandeltem Serum geringe Mengen Faktor VII zu, dann fällt seine Antithrombinaktivität wieder auf normale Werte.

So scheint Faktor VII Antithrombin zu hemmen. Der höhere Wert von Antithrombin im Plasma gegenüber dem Serum ist nur relativ und wird durch den niedrigeren Faktor-VII-Spiegel im Plasma bedingt (*Lasch* und *Roka*). Auch bei der Behandlung mit Antikoagulantien steigt der Antithrombinspiegel an (*Witte*). Wahrscheinlich beruht auch dieser Effekt nicht auf einer vermehrten Bildung des Antithrombins, sondern ist nur relativ und durch das Absinken des Faktors VII im Verlaufe der Therapie mit Dicumarol bedingt.

So scheint der Faktor VII *Kollers* neben seinen wesentlichen Funktionen bei der Gerinnung auch als Nebenwirkung eine Hemmung der Antithrombinaktivität zu bewirken, was *Seegers* kürzlich auch vermutet hat. Ob er sich nun gegen Antithrombin III oder Antithrombin IV richtet, ist noch nicht zu entscheiden.

S. Witte (Schlußwort) Zur Frage der Beziehung zwischen Antithrombin und Faktor VII wird betont, daß sich eine Abhängigkeit zwischen diesen beiden Faktoren nicht finden ließ. Bei Thromboseerkrankungen können die gerinnungshemmenden Faktoren erhöht sein, ohne daß der Faktor VII signifikant verändert ist. Ebenso fanden wir kein reziprokes Verhältnis zwischen Faktor VII und Antithrombin während einer Antikoagulantientherapie, wo die Verminderung des Faktors VII nicht immer und regelmäßig von einer Vermehrung des Antithrombins begleitet zu sein braucht.

Laboratory Studies in Migratory Phlebitis

I. Ingram

Department of Surgery, University of Edinburgh (Scotland) – Director. Prof J. Learmonth

The study of the clotting of blood from cases of thrombosis is often uninformative (9) It may be, either that the wrong clotting tests have been used, or that the tests have not been sufficiently sensitive, or that in the particular cases studied there may have been no general change in the blood.

Without a definite theory of thrombosis the tests must be arbitrarily selected, and it would be well to choose tests with a low experimental error. Table 1 shows estimates of the

Table 1
Experimental error of clotting tests

Test	Coefficient of variation percentage	
	This laboratory	*Biggs* and *Macmillan* (5)
Clotting time of whole blood		
Lee-White (glass tubes)	13 0	7.0
Lee-White (silicone-coated)	16 4	
Dale-Laidlaw (glass capill.)	10.1	25.1
Prothrombin consumption (serum from silicone-coated tubes above)	7.4	
Prothrombin time (plasma)		
Brain extract	3.9	
Russell's viper venom	2 4	
Thrombin clotting time (plasma)	5 0	

Table 2
Prothrombin time in occlusive arterial disease

Clinical group	No. of cases	Mean prothrombin time (percentage difference from control time)
I. *Sposito* et al. (12): Buerger's disease	29	—14 4%*
II. This laboratory: Males, Wa.R -ve, occlusive arterial disease and active phlebitis	5	—10.6%*
III. As (II) but without phlebitis	22	— 1 3%

Wa R. -ve = Wassermann reaction negative in blood serum
* = Differ significantly from control

coefficients of variation of seven simple clotting tests the lowest coefficients were given by the one-stage "prothrombin time" tests.

In choosing cases to investigate, those have been selected in whom there was clinical evidence of a continuing and fairly widespread thrombotic process, such as migratory phlebitis

These choices of test and material were strengthened by the report of *Sposito* et al (12) that the prothrombin time was often shortened in cases of Buerger's disease, and by a

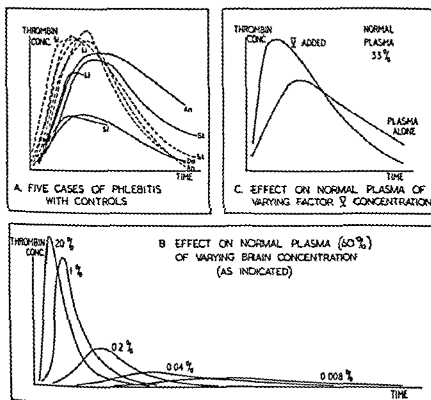
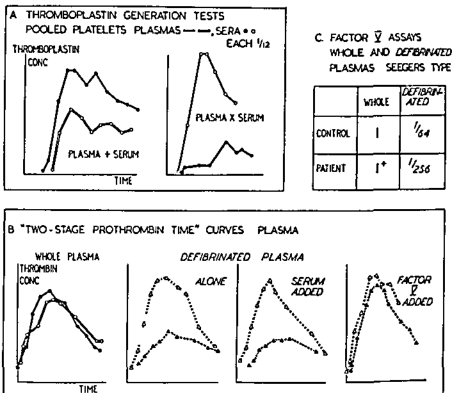


Fig 1. "Two-stage prothrombin time" tests· defibrinated plasma. – In diagram A, the continuous lines show patient's curves and the broken lines, control curves.



	WHOLE	DEFIBRINATED
CONTROL	1	1/64
PATIENT	1+	1/256

Fig. 2. Case Go., ♀, 18 years Deep venous thrombosis left leg 2½ years before When tested, active migratory phlebitis superficial veins upper left leg – Solid lines and symbols show patient's results and open lines and symbols, control results. In diagram B, continuous curves were obtained from whole plasma and broken curves from defibrinated plasma

similar observation which had been made in our unit The data have been summarized in table 2 by expressing the prothrombin time of each patient as a percentage difference from the corresponding control time and then taking the mean of each series Similar data are given from patients with arterial occlusion but with no history of phlebitis. the mean prothrombin time of this group does not differ significantly from control.

Five further cases were then studied which showed the association of peripheral vascular disease and a short prothrombin time four were tested in the phase of active phlebitis. In

all; there was no correlation between either form of prothrombin time and the clotting time obtained with purified thrombin

These results suggested that the differences in prothrombin time were due to differences in the rate of liberation of thrombin. Fig. 1 A shows the "two-stage prothrombin time" curves obtained on the defibrinated plasmas. The patient's curves take the form which *Biggs* (2) has shown would represent a slower rate of evolution of thrombin, there is some variation in the total quantity of thrombin liberated but the curves are alike in all showing a lower rate of liberation. Fig. 1 B shows that a similar effect may be obtained with normal plasma by reducing the concentration of brain extract this confirms that no alteration in antithrombin need be postulated Comparison of diagrams A and B suggested that the patient's defibrinated plasmas were relatively inefficient in activating the brain extract,

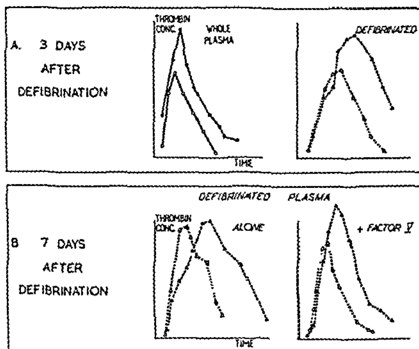


Fig 3. Case Gr., ♂, 43 years. Known arterial disease in legs When tested active superficial phlebitis upper right leg "Two-stage prothrombin time" curves citrated plasmas stored at —20° C. — Solid lines and symbols show patient's results and open lines and symbols, control results. Continuous curves were obtained from whole plasma and broken curves from defibrinated plasma.

and from the one-stage tests with various brain concentrations it was supposed that the whole plasmas had been correspondingly overefficient, the change having been produced by the thrombin which had been added

In considering which clotting factor might be responsible for this effect, all those were excluded which were thought likely to cause a slight or no change in the one-stage prothrombin time under these conditions, that is, antihaemophilic globulin (5), Christmas factor (5), platelet factors, prothrombin (2), antithrombin (10) and fibrinogen (8) Thus there remained factors V and VII *Ware* and *Seegers* (13) had reported that plasma Ac-globulin was labile to thrombin, whereas *Douglas* and *Biggs* (7) had confirmed that factor VII survived even after complete spontaneous coagulation Factor V was therefore thought likely to be the factor involved, and this was in accord with *Olwin* and *Fahey's* (11) report that *Ac-globulin levels* were often above normal in thrombotic patients.

Fig. 1 C shows that variation in factor V concentration will in fact produce in normal plasma a similar family of curves to that of diagram B The factor V used here and subsequently was obtained by adsorbing whole plasma with alumina [$Al(OH)_3$—C_α (I)] until the one-stage prothrombin time rose to about 2 minutes and obtaining from the supernatant the precipitate thrown down between 33% and 50% saturation with ammonium sulphate. Throughout this work, all plasmas were prepared with citrate as the initial anti-coagulant.

Our last four cases of active phlebitis have been used to test this hypothesis. Fig. 2 shows the findings in the case of a girl of 18 years with old and active superficial phlebitis in a leg previously the site of a deep venous thrombosis. Diagram A represents the thrombo-

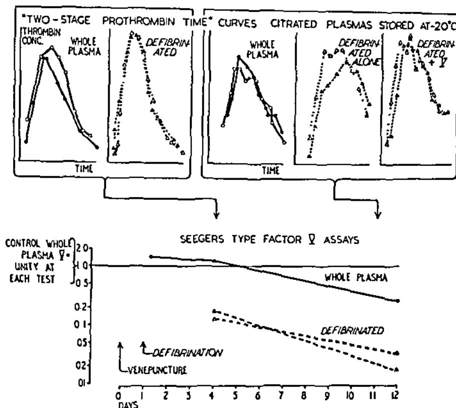


Fig. 4. Case Mi., ♂, 33 years. History of superficial phlebitis left thigh. When tested: active superficial phlebitis lower left leg. – Solid lines and symbols show patient's results and open lines and symbols, control results. Continuous curves were obtained from whole plasma and broken curves from defibrinated plasma.

plastin generation test of *Biggs, Douglas* and *Macfarlane* (3, 4), in which the patient's alumina plasma was more potent than that of the control. Diagram B shows the two-stage prothrombin time curves, with the characteristic effect of defibrination corrected by the addition of factor V but not by normal serum. The table C gives the results of Seegers-type (14) estimations of factor V prepared (as described above) from the whole and defibrinated plasmas from both patient and her control. The fraction from the patient's whole plasma was, if anything, more potent, and that from her defibrinated plasma certainly less potent than the corresponding control fractions.

Table 3

	Plasmas	
	Whole	Defibrinated
Control	1	1/30
Patient	1	1/50

Case Be ♂, 55 years Insidious inferior vena cava thrombosis ca. 20 years before. When tested: phlebitis of a superficial abdominal collateral vein. – Factor V assays (Seegers-type) of whole and defibrinated plasmas (control whole plasma factor V = unity).

This last test was repeated in the case shown in table 3 of a man of 55 years with superficial phlebitis of the anterior abdominal wall, and again the patient's defibrinated plasma showed a greater loss of factor V than the control sample

Fig. 3 shows the case of a man of 43 years with phlebitis associated with arterial disease. The investigations were complicated by finding that the prothrombin content of the patient's

plasma was about twice that of the control, as measured by the graphical area method of *Biggs* (2). The characteristic defibrination effect did not appear in the two-stage prothrombin time curve until the plasmas had been stored for one week at —20° C. The effect was again corrected by the addition of factor V.

This effect of storage was further examined in a case in which the prothrombin content was normal, a man of 33 years with past and present superficial phlebitis. Estimations of factor V were made after 1, 4 and 12 days' storage at —20° C, and the two-stage curves, were obtained after 4 and 11 days. The results are shown in fig. 4, from which it is seen, firstly that the characteristic two-stage curve was obtained only at the second testing, and that it was then corrected by adding factor V, and secondly, that the factor V potency of the patients plasma decayed more rapidly on storage than that of the control both in whole and defibrinated plasma.

It is concluded that in such cases there is an abnormality of factor V, which is probably an excessive reactivity rather than a simple quantitative excess.

1. *Bertho, A.*, and *Grassman, W.*. Laboratory Methods of Biochemistry. Macmillan, London 1938 – 2. *Biggs, R.*, and *Douglas, A. S*: J. clin. Path. 6, 15 (1953). – 3. *Biggs, R.*, and *Douglas, A. S.*. J. clin. Path. 6, 23 (1953). – 4. *Biggs, R.*, *Douglas, A. S.*, and *Macfarlane, R. G.*: J. Physiol. 119, 89 (1953). – 5. *Biggs, R.*, *Douglas, A. S.*, and *Macfarlane, R. G.* J. Physiol. 122, 554 (1953). – 6. *Biggs, R.*, and *Macmillan, R. L.* J. clin. Path. 1, 269 (1948) – 7. *Douglas, A. S.*, and *Biggs, R.*: Glasgow med. J. 34, 329 (1953). – 8. *Ingram, G. I. C.* Edinb. med. J. 59, 94 (1952). – 9. *Ingram, G. I. C.*, *Biggs, R.*, and *Armitage, P.* J. clin. Path. 6, 46 (1953). – 10. *Lyttleton, J. W.* Biophysical studies on thrombin and antithrombin and the Kinetics of their Reaction. Thesis, London 1949; personal communication 1950. – 11. *Olwin, J. H.*, and *Fahey, J. L.* Ann. Surg. 132, 443 (1950). – 12. *Sposito, M.*, *Giannico, O.*, and *Marrazzo, P.* Policlinico 54, 3 (1947). – 13. *Ware, A. G.*, and *Seegers, W. H.*: Amer. J. Physiol. 152, 567 (1948). – 14. *Ware, A. G.*, and *Seegers, W. H.* J. biol. Chem. 172, 699 (1948).

Summary. In the presence of migratory phlebitis the prothrombin time (Quick) tends to be shorter than normal. Investigations suggest that this effect is produced by a more rapid activation of the brain extract by the patient's plasma, related to an increase in the activity of factor V

Zusammenfassung. Bei Phlebitis migrans neigt die Prothrombinzeit (Quick) zu Werten, die unter den *normalen liegen. Die Untersuchungen des Referenten weisen darauf hin, daß* dieser Effekt auf eine schnellere Aktivierung des Gehirnextrakts durch das Plasma des Patienten zurückzuführen ist, welche mit einer Aktivitätszunahme von Faktor V verbunden ist.

Résumé. En présence d'une phlébite migrante, le temps de prothrombine (Quick) tend à prendre des valeurs anormalement courtes. Des recherches de laboratoire permettent de penser que cet effet est produit par une activation plus rapide de l'extrait de cerveau par le plasma du patient, phénomène qu'on peut rapporter à une activité accrue du facteur V.

Thrombosis and Thrombo-Embolization in Blood Capillaries

A. L. Copley

Research Laboratories, International Children's Centre, Paris (France)

This presentation must be far from complete and satisfactory, because of the brief time allotted to me and the wide field to be covered. It will be necessary first to define the terms blood capillary and thrombosis. All vessels of the blood capillary bed from the arteriole to the venule will be referred to as capillary or minute blood vessels, independent of their structure and function. Further differentiation of blood capillaries is indicated after their proper identification as metarteriole, precapillary, true capillary, etc. A number of new

defined as intravital intravascular blood clotting in all its possible occurrences (1). Blood clotting is a general term for either plasma coagulation (fibrin formation and gelation) cellular agglutination (platelets, white cells, red cells), and clotting in which both phenomena are mixed. These different facets of clotting, which must be taken into account in a study of thrombosis, are schematically shown in fig 1.

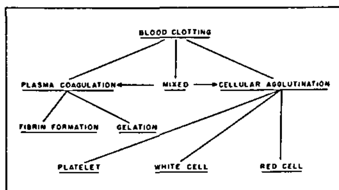


Fig 1 Definition of blood clotting in all its possible occurrences.

The inner or so-called endocapillary layer of the endothelium is normally not adhesive (2). I propose that this thin non-cellular lining may be identical with non-gelated fibrin. Although

because

plasma,

by *Sternberger* and *Maltaner* (6), 3. the findings of *Mihályi*, *Laki*, *Shulman*, *Ferry* and others (... by *Copley* [7] and *Jaques* [8]) that fibrinogen is polymerized to a viscous fibrin

physical methods.

The experiments on frogs by *Chambers* and *Zweifach* (10) indicated that lack of Ca^{++} in an artificial perfusate produced stickiness and that a dependence exists between the presence of Ca^{++} and the intercellular cement. An interdependence may also exist between the availability of

thelium.

which we

to the adhesiveness of the endocapillary layer of the endothelium in conditions of inflammation. From studies by direct microscopic observation of cutaneous and visceral terminal vascular beds, employing the pouch of the anesthetized hamster, the nictitating membrane of the eye of the non-anesthetized rabbit (12) and the mesentery of the anesthetized guinea-pig and rat, a localized inflammatory reaction can be produced by the inoculation of various chemical, or bacterial irritants, as well as by exposure to high ionizing irradiation (13). An increased adhesiveness of the inner surface of the endothelium results in the vessels near the site of the injury. A sticky substance in the vascular lumen can be observed to which platelets, leukocytes and also red cells may adhere, thus forming a special kind of capillary thrombosis. The sticky substance, whose nature is obscure, may constitute altered or augmented *non-gelated fibrin. It may also represent the hyalinization of agglutinated platelets.*

No chemical agents are known to prevent in vivo platelet agglutination. The production of platelet agglutination emboli, soon after heparin administration, first described by us (14), has now been well established (15) *Fulton, Akers* and *Lutz* (16) observed also such embolism 5 days after dicumarol administration and found that the hypoprothrombinemic agents dicumarol, tromexan and phenylindanedione enhanced the formation of platelet thrombi at the site of hemorrhages.

We observed in hams[illegible] [illegible]ccurrence of platelet agglutination thr[illegible] days. Later from the 5th to the 12th [illegible] [illegible]e latter may have originated from agglutinated platelets. Following the initial hyperagglutinability of

rhages, tortuosity of vessels, dilatation, marked alterations in diameter of vessel segments and microaneurysms. The vascular changes suggest that not only the vascular wall per se is

weeks in both pouches of the hamster

In imprints of sectioned lung we found tubercle bacilli enmeshed or adherent to platelet agglutinates within 5 minutes following intravenous injection of BCG in rabbits. From these findings and those of vascular alterations and thrombo-embolization, I developed a concept

lung. The vascular alterations *contribute to* increased thrombotic reactions. In the event the embolus is lodged in a vessel segment which develops marked widening or an aneurysm, the resulting thinned wall *may eventually* rupture and the thrombo-embolus carrying tubercle bacilli is thus deposited in the alveolar tissue. All subsequent steps may be similar to those *obtained* in a study of experimental embolic pulmonary tuberculosis in mice, reported by *Mayer* et al. (17).

We have developed a new method of direct microscopic observation of blood capillaries *utilizing the chorio-allantoid meml*

emoryo, and, after the *animal* was sacrificed, extensive cerebral hemorrhage at autopsy.

From histologic studies of thrombotic thrombocytopenic purpura in man, *Orbison* (19) *made reconstructions* from serial sections and demonstrated cylindric, globular, and fusi-*form aneurysr* ... ier tubercle bacilli, other *bacteria*, or a ... which we produced with tubercle bacilli, we could observe the formation of thrombi which may have been enhanced by *slowing* of the blood stream and eddy formation.

The phenomenon of adhesion between tubercle bacilli and platelet agglutination emboli appears to be an entirely new observation. The phenomenon of adhesion between platelet agglutinates and other bacteria has been studied by *several investigators in relation to* immunity and disease. *Houlihan* and I reported our investigations with various strains of staphylococci and streptococci (20). Certain bacteria adhere to platelet agglutinates, whereas *others do not. It* should be pointed out that, because of their great numbers, platelets may *remove* organisms, after their invasion, from the circulation more rapidly than certain

jected typhoid bacilli into rabbits

Our findings that platelet agglutination emboli continue to be seen in the circulation without any adhesion of tubercle bacilli for weeks after BCG inoculation is most surprising and cannot be explained at present. This effect of prolonged embolization indicates that the BCG must have altered the plasma and platelets so as to produce continuously platelet agglutinates. It will have to be seen whether and in which way these embolizing platelet agglutinates are connected with immunity.

of

the process of thrombosis in capillary vessels does not necessarily stop with the initiation of hemostasis at the site of hemorrhage. In this connection the findings of capillary hemorrhage in the intima associated with occlusive coronary disease appear of paramount interest. *Paterson* (22) postulated that the observed intimal hemorrhages were of capillary origin and caused coronary thrombosis.

On the other hand, thrombus formation may cause hemorrhage. This is evidenced from our observation following injection of croton oil into the nictitating membrane of the rabbit (12). *Stetson* (23) found in his studies on the mechanism of the Shwartzman phenomenon that capillaries become occluded by platelet agglutinates with subsequent necrosis of the involved vessels and hemorrhage. However, capillary hemorrhage following thrombosis is not necessarily due to vascular necrosis. It may occur because of a disturbance in the maintenance of hemostasis in capillary vessels which we observed in sympathectomized and adrenalectomized animals (24), as well as in animals with severe radiation injury (13).

Furthermore, platelet agglutination thrombi produced by heparin may block the capillary vessel and rupture the capillary from within (25). *Rocha e Silva* (26) contended that the disintegration of microthrombi of agglutinates of platelets and leukocytes might play a role in hemorrhagic phenomena.

Close interrelationships of various kinds exist between hemorrhage and thrombosis in capillary vessels. These two phenomena may not always oppose each other, but have cumulative action resulting in clinical manifestations of hemorrhage or of thrombosis. It appears that only with a developmental approach will it be possible for us to correlate and interrelate the many facts for better physiologic understanding of the significance of thrombo-embolization in blood capillaries in health and disease.

Copenhagen 1950, p. 165, Fed. Proc. 10, 29 (1951); Résumés Communic. 2. Congr. int. Biochim., Paris 1952, p. 411. – 4 *Madden, R. E.*, and *Gould, R G.* J biol. Chem. 196, 641 (1952). – 5. *Copley, A. L.*: Amer. J. Physiol. 137, 178 (1942). – 6. *Sternberger, L. A.*, and *Maltaner, F.*: Science 114, 414 (1951). – 7 *Copley, A. L.*: J. Colloid Sci. 7, 323 (1952). – 8 *Jaques, L. B* Ann. Rev. Physiol. 16, 175 (1954). –

Mar del Plata 1952. Grune & Stratton, New York 1954, p. 216 – 14. *Copley, A. L.*: Fed. Proc. 7, 22 (1948). – 15. *Lutz, B. R., Fulton, G. P.*, and *Akers, R. P* Circulation 3, 339 (1951). – 16. *Fulton, G. P., Akers, R. P.*, and *Lutz, B. R.*: Blood 8, 140 (1953). – 17 *Mayer, E., Jackson, E. R, Whiteside, E. S.*, and *Alverson, C.*: Amer. Rev. Tuberc. 69, 419 (1954). – 18 *Copley, A. L.*, and *Atanasiu, P.*: To be published. – 19. *Orbison, J. L.* Amer J. Path 28, 129 (1952). – 20. *Houlihan, R B.*, and *Copley, A L.* J. Bact. 52, 439 (1946). – 21. *Popesco-Combiesco, C.* Arch roum Path exp. Microbiol. 3, 343 (1930). – 22. *Paterson, J. C.*. J. Path. Bact. 22, 313 (1936); 25, 474 (1938) – 23. *Stetson, C. A.*, jr.: J. exp. Med. 93, 489 (1951). – 24. *Copley, A L.*, and *Stefko, P L* a) Proc. int Soc. Hemat. 4. int. Congr, Mar del Plata 1952. Grune & Stratton, New York 1954, p. 1; b) Amer J. Physiol. 179, 295 (1954). – 25. *Copley, A. L.* Proc. int. Soc Hemat., 3. int. Congr., Cambridge 1950 Grune & Stratton, New York 1951, p. 541. – 26. *Rocha e Silva, M* Brit med J 1952/1, 779

Summary. Intravascular clotting of fibrinogen and cellular elements (erythrocytes, leukocytes, platelets) is differentiated and is considered of physiologic and pathognomic significance. Our recent studies suggest a new physiologic role of fibrin as an endothelial constituent contributing to vascular integrity. Such physiologic fibrin thrombosis may occur continuously. No chemical agents are yet known to prevent in vivo platelet agglutination. This is produced by heparin, prothrombinopenic agents (dicumarol, tromexan, phenylindanedione), and high ionizing X-irradiation, often accompanied by thrombocytopenia. Leukocyte agglutination, responsible for thrombo-embolization in many pathologic conditions, caused leukopenia. Thrombo-embolization can be associated with vascular changes, e g. produced by BCG tubercle bacilli. Cellular thrombus formation in capillary vessels may result after hemorrhage, or even cause hemorrhage. Close interrelationships of various kinds exist between hemorrhage and thrombosis in capillary vessels. These two phenomena may not always oppose each other, but have cumulative action resulting in clinical manifestations of hemorrhage or of thrombosis.

Zusammenfassung. Der Unterschied zwischen dem intravascularen «clotting» des Fibrinogens und demjenigen der geformten Blutbestandteile (Erythrocyten, Leukocyten, Plättchen) wird aufgezeigt und wird als physiologisch und pathognomonisch wesentlich

betrachtet. Unsere neuesten Untersuchungen lassen die Möglichkeit einer neuen physiologischen Rolle des Fibrins annehmen, und zwar als ein Bestandteil des Endothels, welcher zur Integritat der Gefäße beiträgt. Es ist möglich, daß eine solche physiologische Fibrinthrombose kontinuierlich vor sich geht. Bis jetzt sind keine chemischen Substanzen bekannt,

lich ist, verursachte Leuko
hang gebracht werden mit
bazillen verursacht werden.

einer Blutung oder einer Thrombose, zum Ausdruck kommt.

entrevoir pour la fibrine un rôle physiologique encore méconnu, en tant que constituant normal de l'endothélium, indispensable à l'intégrité des vaisseaux. Des thromboses physiologiques, avec formation de fibrine, peuvent se produire continuellement On ne dispose pas encore d'agents chimiques permettant de prévenir in vivo l'agglutination plaquettaire L'héparine, les agents hypo-prothrombinémiants (dicoumarol, tromexan, phényl-indanedione) et des rayons X fortement ionisants agissent ainsi, le phénomène s'accompagnant fréquemment de thrombocytopénie. L'agglutination leucocytaire qui est responsable, dans de nombreux cas, de manifestations thrombo-emboliques, provoque de la leucopénie. Les formations thrombo-emboliques peuvent être associées à certaines altérations vasculaires, telles que celles qui se produisent dans la vaccination anti-tuberculeuse au BCG. Des thrombus cellulaires au niveau des capillaires peuvent apparaître après une hémorragie, ou, le cas échéant, causer une hémorragie. Il y a des relations proches et de différents types entre les hémorragies et les thromboses capillaires. Ces deux phénomènes ne sont pas toujours contradictoires. Ils peuvent avoir des aspects cumulatifs et produire des manifestations cliniques, soit d'hémorragie, soit de thrombose

Discussion

F. Bircher, Zurich (Schweiz): Kapillarthrombosen, die im Kapillarmikroskop direkt in statu *nas*cend ... treten auch nach einer tiefgreifenden diatetischen Stoffwechselumst ...
kanr ...
nur ...
denken

A. L. Copley (conclusion). If I understand Dr. *Bircher's* question correctly, I am asked, whether any work has been done on blood viscosity in relation to the endothelium. It is very difficult to study in the living blood vessel such relationships for several reasons.

In applying *Bingham's* concepts of pseudoviscosity and yield value, we have established by the use of a modified fallingball viscometer at several stresses that blood flow does not conform to the equation of Newton (*Copley, A. L., Krchma, L. C.*, and *Whitney, M. E.*. J. gen. Physiol. 26, 49 [1942]; *Copley, A. L.*: Proc. int. Congr. Rheology, Holland 1, 47; 3, 8 [1948]; J. Colloid Sci. 7, 323 [1952]). *Poiseuille* attempted but was unable to apply his classical studies of viscosity to the flow of blood, because blood

[illegible]

resumed. Phenomena like thixotropy and dilatancy which we found with heparinized blood add further to the complexities of problems of blood viscosity. In addition, there exist many biorheological

[illegible]

the science of deformation and flow of matter [illegible] to the [illegible]
of the blood and of the endothelium.

2. THROMBOSEFÖRDERNDE FAKTOREN
FACTEURS PRÉDISPOSANT A LA THROMBOSE
THROMBOSIS-PROMOTING FACTORS

Zur Thrombose-Embolie-Erkrankung prädisponierende Faktoren

(Ausstellung)

A. Hauser und R. Troster

Universitätsfrauenklinik Basel (Schweiz) – Direktor Prof. Th. Koller

I. Geburtshilfe

Der Wichtigkeit nach:	Punktwert fur Thromboseindex
1. Adipositas, Übergewicht (minimal +25 kg) und pathologisch-anatomisch nachweisbare Leberveränderungen	3
2. Varicosis und Thromboembolie fruher oder vorbestehend.	3
3. Erhohter Blutdruck (+Nierensymptome), evtl. Wechsel mit Hypotoniekollaps	3
4. Herz, besonders Myokardschaden	3
5. Defatigatio (zusätzlich Erwerbstätigkeit) . .	2
6. Alter uber 30 Jahre	2
7. Gravidität	2
8. Geburtstrauma: spontan (1), vag.-op. (2), abd.-op. (3)	1–3
9. Parität III (1), IV und mehr (2)	1–3
Wesentliche Thromboemboliegefährdung bei Punktzahl uber	12–14

II. Operative Gynakologie

Der Wichtigkeit nach:	Punktwert für Thromboseindex
1. Neoplasma, besonders Karzinom	3
2. Varicosis und Thromboembolie fruher oder vorbestehend	3
3. Alter uber 40 Jahre (3), 50 (4), 60 (5), 70 (6) und Leberveränderungen	3-6
4. Myokardschaden und erhohter Blutdruck	3
5. Defatigatio (zusätzlich Erwerbstätigkeit)	2
6. Adipositas, Übergewicht (minimal +15 kg)	2
7. Operationstrauma (abgestuft):	
a) Probelaparotomie bei Karzinom	3
b) Subtotale Colpocleisis	3
c) Supravaginale oder einfache totale Uterusamputation, besonders bei Myom	3
d) Operation bei Portiokarzinom: Schauta (vaginal), Wertheim (abdominal)	3
e) Cystenoperation, besonders bei malignem Neoplasma	3
f) Sellheimsche Operation	2
g) Adnexoperation bei Entzündungen	2
h) Prolapsoperation vaginal, abdominal	2
i) Tubargravidität	2
Wesentliche Thromboemboliegefährdung bei Punktzahl uber	12-14

III. Nicht-operative Gynakologie und Gravidae

Der Wichtigkeit nach	
1. Carcinosis, finales Stadium, Riesentumor, Ascites	3
2. Hohes Alter, Marasmus	3
3. Pyamische Infektion, septische, peritonitische Komponente	3
4. Varicosis und Thromboembolie fruher oder vorbestehend	3
5 Herzveränderungen und erhohter Blutdruck	3
6. Defatigatio (zusätzlich Erwerbstatigkeit)	2
7. Adipositas, Übergewicht (minimal +15 kg)	2
8. Gravidität	2
Wesentliche Thromboemboliegefahrdung bei Punktzahl uber	10-12

Die Punktbewertung stellt eine Weiterfuhrung der Arbeiten von *Th Koller* (1942) dar und uberschneidet sich mit den Arbeiten von *Domaning* – Die Zusammenstellung basiert auf den Angaben von *R. Troster* (Diss. Basel, im Druck)

Zusammenfassung. Auf Grund des Studiums aller Krankengeschichten und Sektionsprotokolle sämtlicher Todesfalle an Thrombose und Embolie an der Universitatsfrauenklinik Basel von 1933 bis 1952 ließen sich diejenigen Punkte herausschälen, die als Thrombosegefahrdung angesprochen werden können. Die Punktbewertung erlaubt uns, die Thrombosegefahr einzuschatzen.

Résumé. On attribue aux différents facteurs prédisposant à une thromboembolie un certain nombre de points selon l'importance et la fréquence de chaque facteur dans la pathogénie de la thrombose. Le total des points obtenus nous permet de nous faire une idée de la menace de thrombose existant dans chaque cas

Summary. A certain number of points is attributed to different factors predisposing to thrombo-embolism, considering the significance and the frequency of each factor in the pathogenesis of thrombosis. The total of the points gives us an idea of the probability for getting thrombosis.

L'évolution de la diathèse thrombophilique

(Exposition)

G. Scardigli et G. Guidi
Clinique médicale générale de l'Université de Florence (Italie)

Nous entendons par diathèse thrombophilique une tendance à l'hypercoagulabilité du sang, existant spontanément chez certains sujets, et pouvant être décelée par des examens appropriés de laboratoire, même avant toute manifestation clinique.

Chez les sujets qui présentent un pareil état morbide, on peut toujours relever d'autres donnés dysmetaboliques, telle une maladie en cours ou une tendance à une maladie du métabolisme (diabète

culière de l'individu. Elles se développent ensuite, à un moment physiopathologique déterminé (en

dans l'autre le *dysmétabolisme général* de *l'individu se manifestera toujours sous plusieurs formes.* Par conséquent, à coté de la physionomie particulière d'un tableau clinique bien défini, nous trouve-

La diathèse thrombophilique, c'est-à-dire la tendance à l'hypercoagulabilité spontanée, fait précisément partie de cet ensemble facilement reconnaissable chez les sujets qui présentent le type hypercorticosurrénalien. En réalité, cet ensemble clinique, que nous avons examiné, reflète dans ses lignes essentielles, même sur un plan réduit, le tableau clinique et métabolique du type Cushing. C'est ce que *Grepp* a appelé depuis longtemps «petit Cushing» ou «plethores vasculo-dyscrasiques hypertoniques». Le caractère constitutionnel de cet état morbide est du reste démontré par le fait qu'il est très souvent possible de trouver non seulement la même maladie chez les sujets de la même famille, mais aussi en cas de maladies différentes, diversement combinées, et appartenant toutes au groupe que nous avons examiné auparavant. Nous avons essayé de synthétiser cette conception dans la fig. 1.

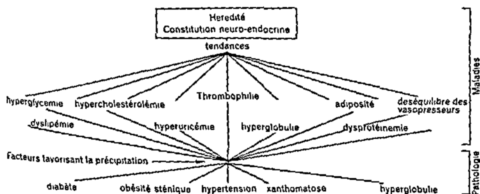


Fig. 1.

Nos premières observations, qui font suite aux recherches d'autres auteurs italiens (en particul *Sposito* et *Giannico*) datent d'il y a 5 ans et ont été complétées par nombre de cas et par des recherch étendues. Nous pouvons ainsi présenter ici la synthèse des données concernant environ 600 sujet étudiés dans leurs différents aspects, notamment les résultats obtenus avec les patients chez lesque la maladie thrombophilique s'associait toujours à de vraies maladies dyscrasiques du groupe mention ci-dessus

soumis à nos examens.

Nous indiquons dans la fig 2 les moyennes des différents facteurs de coagulation que nous avons obtenues. Remarquons cependant que dans la plupart des cas la tendance thrombotique se manifestait

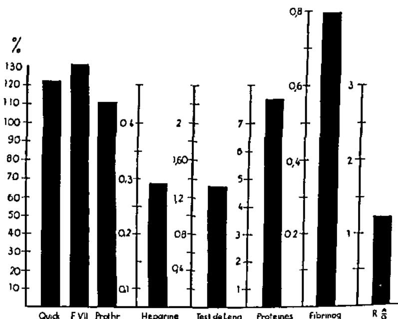


Fig. 2

Voici d'une façon schématique les données principales que nous avons obtenues:

a) L'activité du complexe prothrombinique estimée selon Quick est la donnée qui est le plus fréquemment positive et qui est augmentée dans le 90% des cas *La valeur moyenne* est de 124% mais elle atteint souvent des points remarquablement plus élevés En examinant séparément la prothrombine proprement dite et les substances de conversion (facteur VII), nous avons pu remarquer, d'accord avec *Giannico* et *Sposito,* que l'augmentation de l'activité du complexe prothrombinique est due très souvent justement à ce dernier les deux examens présentent une tendance paral-

l'ont trouvé augmenté ... l'activité

b) En ce

héparinique

tous les cas avec des [illegible]

données sont confirmées aussi par le test de *Lenggenhager*, que nous employons régulière-

ment environ depuis une année. Ce test exprimant l'activité antithrombinique totale, sa valeur normale étant égale à Q=2, l'activité antithrombinique du plasma sera donc d'autant plus intense que cette valeur sera plus élevée. Chez les sujets avec diathèse thrombophilique (le test de *Lenggenhager* a été exécuté seulement sur 60 patients environ), la moyenne est de 1,30, avec des points maxima de 0,71, et une seule fois avec la valeur maximum de 1,90. L'hypercoagulabilité révélée par cet examen est donc nette.

c) Le fibrinogène, que nous avons dosé selon la méthode de *Howe-Kjeldahl*, a donné des résultats identiques dans tous les cas, c'est-à-dire une nette augmentation atteignant la moyenne de 76,6% de la norme, étant donc peu inférieure à ce que nous avons observé chez les sujets avec une thrombose artérielle en évolution.

d) En ce qui concerne le temps de coagulation sur le plasma recalcifié et la prothrombine restante du sérum (examinée une heure après la coagulation), les valeurs ne s'écartent pas de la norme, donnant des chiffres moyens de 2 min. 10 sec. dans le premier cas et de 46,71% pour la prothrombine restante, avec des variations minimes. Même le temps de coagulation sur le sang total, exécuté selon la méthode de Lee-White, a donné des valeurs moyennes qui s'écartent peu de la norme. En tous cas le temps de coagulation à paru tout à fait dissocié des autres facteurs mentionnés ci-dessus.

e) Puisque des substances appartenant aux protéines participent à la coagulation, nous croyons utile de signaler que les protéines plasmatiques, déterminées selon la méthode de *Howe-Kjeldahl*, atteignent une valeur totale normale, mais avec un rapport albumines/globulines inversé, dû soit à une diminution des albumines, soit à une augmentation des globulines. L'augmentation maximum de ces dernières a semblé pouvoir être attribuée aux euglobulines et aux pseudo-II. Selon le tracé électrophorétique, il s'agit surtout des β-globulines.

Le tableau ci-dessus (fig. 1) se rapporte aux facteurs de la coagulation et aux protéines lors de diathèse thrombophilique. Nous avons aussi remarqué que l'hypercoagulabilité de ces sujets va en s'atténuant

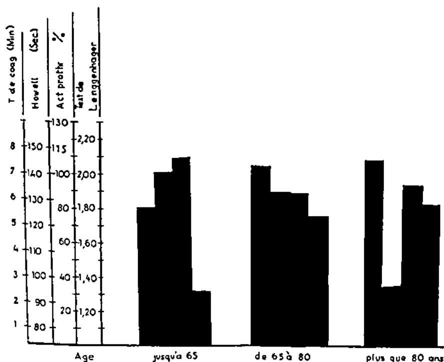


Fig. 3

Duguid, J. B.· Lancet 257, 925 (1949); Rev. méd. Liège 5, 618 (1950). – *Giannico, O.:* Le diatesi trombogene. Pozzi, Rome 1950 – *Giannico, O., et Marrazza, P.*· Policlinico 55, 573 (1948), Clin nuova 10, 169 (1950). – *Greppi, E.* Arch. Stud. Fisiopatol. Ricambio 4, 6 (1937); 6, 6 (1938); Rif med. *64, 909 (1950); Le Pletore. E. Vallecchi, Florence 1952. – Greppi, E., Mininni, G., et Scardigli G.:* Settim. med. 39, 618 (1951), J. Geront. 6, Suppl. 3, 94 (1951). – *Greppi, E., et Redaelli, P.:* Boll Soc. med.-chir. Catania 2, 500 (1934). –
31 (1950); 38, 31 (1950); Atti XII Con;
(1950); Acta geront. 1, 6 (1951). – Rolli
1855 – *Salvini, L., Grandonico, F., et Scardigli, G.*· Acta geront. 1, 28 (1951). – *Salvini, L., Scardigli G., et Mininni, G* Rif med.
1943, p. 187; Progr. med. 4,
patol. Ricambio 17, 38 (1953).
G., et Mininni, G. Settim. med. 39, 283 (1951), Arch. Stud. Fisiopatol. Ricambio 15, 193 (1951), Settim. med. 39, 283 (1951); La protrombina nel laboratorio e nella pratica clinica. Salpietra, Florence 1951. – *Scardigli, G., Salvini, L., et Grandonico, F.* Settim. med. 39, 626 (1951), J. Geront *6, Suppl. 3, 146 (1951).*

Résumé. L'auteur examine, dans ses différents aspects, la coagulation du sang chez des patients avec diathèse thrombophilique, qui présentent seulement une augmentation de la coagulabilité, *même si des thromboses ne sont pas présentes.*

Il s'agit de patients atteints de diabète, athérosclérose, hypertension, pléthore, artérites, et qui présentent la plupart une augmentation de la cholestérolémie, des lipides et du rapport β/α des lipoprotéines.

Les variations diverses sont discutées dans les différents cas et selon l'âge Après 80 ans, il est plus facile de trouver une certaine tendance hémorragique, aggravée par la fragilité vasculaire plus élevée.

Summary. The author examines, in its different aspects the coagulation of the blood in patients with "thrombophilic diathesis", who only presents an increase in coagulability, even where thromboses are absent.

These are patients suffering from diabetes, atherosclerosis, hypertension, plethora, and arteritis, most of whom show an increase in cholesterolæmia, in all lipids, and in the β/α lipoprotein ratio, together with an increase in prothrombin activity, proconvertin, and pro-accelerin, and serum prothrombin, and a reduction in heparinæmia and antithrombins These increases and decreases are combined variously in different patients. This picture can easily be confirmed in patients aged from 45 to 65 years and tends to become normal

Thrombose vorhanden ist

Es handelt sich um Patienten mit Diabetes, Arteriosklerose, Hypertonie, Polycythämie und Arteriitis, wobei die meisten von ihnen eine Vermehrung des Blutcholesterins und der ... Vergrößerung des Quotienten der β- und α-Lipoproteine aufweisen

zustellen, welche durch eine gesteigerte Gefäßbrüchigkeit noch verstärkt ...

Gerinnungs- und Blutstillungsfaktoren in verschiedenen Altersstufen und ihre Bedeutung für die Thromboseentstehung

F. H. Schulz

Medizinische Universitätsklinik Leipzig (Deutschland) – Direktor: Prof. M. Burger

Die von *Burger* (3) inaugurierte *biorheutische Nosolooie*, die im amerikanischen Sprachgebrauch als *Gerontologie* bezeichnet wird (18), gew
stehung, Verlauf und Therapie von Krankheiten. I
jen ... veränderungen beschrieben werden, ...
pal
humorale und ...
es sollen Beziehungen zwischen den *altersgemaßen Gerinnungs- und Blutstillungsfaktoren* und der mit *zunehmendem Alter ansteigenden Thrombosehaufigkeit* beschrieben werden.

1. *Gerinnungszeiten im Altersablauf*

Wir haben an unserer Klinik nach einer von mir angegebenen Methode (12) die *Reaktionszeiten* und das Prothrombinpotential im Altersablauf bestimmt *Stein* (20) konnte dabei feststellen, daß ... gemessen am rekalzifizierten Oxalatblut, mit zunehmendem *Alter deutli*
70±4 Sek, ...
(Plasma). Diese gefundenen Altersabweichungen bei 257 Probanden beiderlei Geschlechts liegen bei Beobachtung des mittleren Fehlers außerhalb der Fehlergrenze (siehe Abb. 1).

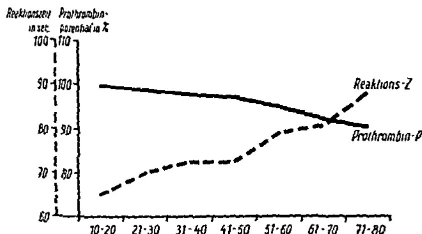


Abb. 1. Reaktionszeiten und Prothrombinpotential im Altersablauf.

Das mit einer Einphasenmethode gewonnene *Prothrombinpotential* im venosen Vollblut und im Plasma zeigt einen gleichmäßig abfallenden Altersverlauf. Die beobachteten Schwan-

Tatsache, daß es bei alteren
en usw., zu deutlicheren Verkurzungen der Gerinnungszeiten kommen kann als bei jüngeren Individuen (siehe auch bei *Spohn* [19], *Matthiesen* u. a. [11]).

Die im *Altersablauf gemessenen Gerinnungszeiten sind also, abgesehen von im höheren Alter*

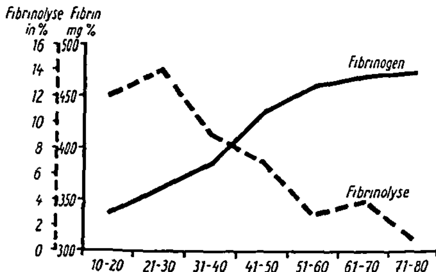


Abb 2. Fibrinogen und Fibrinolyse im Altersablauf

intensiveren Spontanschwankungen, nicht als thrombosefordernd zu bezeichnen. Sie scheinen vielmehr hemmend auf intravasale Gerinnungsvorgange einzuwirken.

Die Verlängerung der Reaktionszeiten im Altersablauf kann nur durch eine Abnahme der Plasma thrombokinaseaktivität erklärt werden, da bei venösen Bestimmungen der Einfluß der Gewebs

2. *Thrombocyten im Altersablauf*

Es konnten in eigenen Untersuchungen (13) keine signifikanten Veränderungen mit zunehmendem Alter festgestellt werden Zu ahnlichen Resultaten kamen *Arneth* (2) und *Heymer* und *Ottowess* (8).

Ai

hage.

von

worden, wobei besonders die von *Allen*, *Barker* und *Hines* (1) aufgestellte Statistik beeindruckt, nach der bei Splenektomien (mit typischem postoperativem Plattchenanstieg) die hochste Thrombosefrequenz gefunden wird.

Die im Altersablauf gleichbleibende Thrombocytenzahl kann aber nicht die um das 35. Lebensjahr zunehmende postoperative Thrombosehaufigkeit erklaren. Untersuchungen uber den Altersverlauf der *Adhasionskraft* der Plättchen, die postoperativ erhoht sein soll, liegen unseres Wissens noch nicht vor.

3. *Das Bluteiweißbild im Altersablauf*

Besonders wichtig erscheinen die Veranderungen des Bluteiweißbildes mit zunehmendem Alter fur die Thromboseentstehung. Das Fibrinogen nimmt bei einem fast spiegelbildmaßigen Abfall des Albumin/Globulin-Quotienten im Altersablauf zu (14, 15). Der Normwert betragt im 2. Dezennium 343 mg%, im 6. und 7. Lebensjahrzehnt liegt er bei 500 mg%

Bei der großen pathogenetischen Bedeutung des Faserstoffes fur die Thrombose erscheint diese Feststellung als ein wichtiger Punkt zur Erklarung der mit hoherem Alter zunehmenden Thrombosegefahr.

Ahnlich bedeutungsvoll sind unsere Untersuchungen uber den Fibrinolyseverlauf in verschiedenen Altersstufen (16). Es kommt mit zunehmendem Alter zu einem Nachlassen der Fibri… Abb. 2). … ine Thrombosegefahr durch *Erhohung der Fibrino…*

Al…

Wir wissen, daß Gefaß… einhergeh… Man schreibt aber den Gefaßveran… d weist dabei auf die arterioskleroti… bei der … W… lauben aber, daß Veranderungen … lungen … gen der Gefa… dern auch durch eine Verlangsamung de… im Altersablauf (9) weisen …

Kapillarresistenzuntersuchungen im Altersablauf (9) weisen … bruchigkeit *mit zunehmendem Alter* hin (siehe Abb. 3).

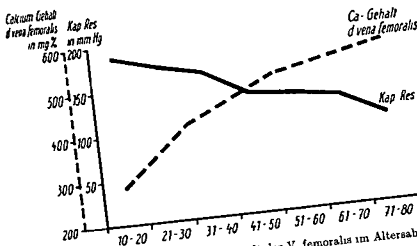


Abb. 3. Kapillarresistenz und Calciumgehalt der V femoralis im Altersablauf.

Im letzten Jahr hat *Hevelke* (7) im Auftrag von *Burger* im großen Stil angiochemische … nte zeigen, daß es im Verlaufe des Alterns zu einem … altigen Materials kommt. Es …

… gen, bezogen auf Trockensubstanzen …

Jahre	Ascheruckstand g%	Gesamtcholesterin mg%	Ca mg%	Stickstoff g
6–20	2,060	126	284	14,32
21–40	2,296	158	427	14,15
41–60	3,817	206	537	14,38
61–80	3,791	271	552	13,46

Das für unsere .

Feststellung, daß (

zu einer wesentlich schnelleren chemischen Umwandlung kommt als an denen der oberen Gliedmassen.

Ganges für die Funktion und Struktur der menschlichen Kreislauforgane beschrieben. Wir möchten daraus entnehmen, daß die Gefäße der unteren Extremitäten schneller altern als andere. *Man könnte dadurch bei allen Vorbehalten das gehäufte Auftreten von Thrombosen an den unteren Extremitäten erklären*

Natürlich dürfen diese Zusammenhänge nicht schematisiert werden Erst neuerdings wurde beim Paget-von Schroetter-Syndrom, der Venensperre der oberen Extremität, darauf hingewiesen, daß Rechtshänder nicht nur am rechten Arm erkranken können (5).

1. *Allen, Barker* und *Hines*, zit nach *Schmid*. Die Blutgerinnung. Wien 1951. – 2. *Arneth*· Arch. klin. Med. **183**, 564 (1939). – 3. *Bürger* Altern und Krankheit. Leipzig 1954. – 4. *Bürger:* Münch. med. Wschr. **95**, 185 (1953). – 5 *Drewes*· Fortschr Röntgenstr. **80**, 341 (1954). – 6. *Halse* Pharmazie **4**, 20 (1949). – 7. *Hevelke*· Z. Altersforsch. (im Druck). – 8. *Heymer* und *Ottoness*· Klin. Wschr. **19**, 478 (1940). – 9. *Kuhn* Z. Altersforsch. **5**, 363 (1951). – 10. *Lenggenhager, Notter* und *Zehnder*· Schweiz. med. Wschr. **79**, 1208 (1949). – 11. *Matthiesen* und *Meyer zum Gottesberge*, zit. nach *Schmid* Die Blutgerinnung. Wien 1951. – 12. *Schulz*· Z. ges. inn. Med. **4**, 183 (1949). – 13. *Schulz* Z. Altersforsch. **6**, 295 (1952). – 14. *Schulz* Z. Altersforsch **5**, 192 (1951). – 15. *Schulz* Das Fibrinogen. Leipzig 1953. – 16. *Schulz* und *Knobloch* Münch. med Wschr. (im Druck). – 17. *Schulz, Riessbeck* und *Stein:* Z. ges. inn. Med. **6**, 193 (1951) – 18. *Shock*. Trends in Gerontology. Stanford 1951. – 19. *Spohn*, zit. nach *Schmid* Die Blutgerinnung. Wien 1951. – 20. *Stein*· Diss. Leipzig 1952.

Zusammenfassung. Bei der Analyse der Blutgerinnungs- und Blutstillungsfaktoren im Altersablauf ergeben sich in pathogenetischer Hinsicht auf die Thrombose folgende Gesichtspunkte:

1. Die Reaktionszeiten verlängern sich mit zunehmendem Alter, das Prothrombinpotential bleibt praktisch gleich hoch. Ältere Menschen neigen aber nach anstrengenden Arbeiten, Operationen usw. eher zu Gerinnungszeitverkürzungen als jüngere Individuen

2. Die Thrombocyten bleiben zahlenmäßig im Altersablauf gleich hoch. Untersuchungen über die Adhäsionskraft der Thrombocyten in den einzelnen Dezennien existieren noch nicht.

3. Der Fibrinogengehalt des Blutplasmas nimmt mit zunehmendem Alter zu. Die fibrinolytische Aktivität läßt im Altersablauf nach. Eine Thromboseprophylaxe mit fibrinolysesteigernden Mitteln erscheint deshalb neben den bisher bewährten Mitteln zur Verminderung der Prothrombinaktivität aussichtsreich.

4. Die Blutgefäße «altern» durch Einlagerung besonders von Cholesterin und Calcium. Der Alternsprozeß dieser bradytrophen Gewebe verläuft an den mehr beanspruchten Gefäßen der unteren Extremitäten schneller und kann somit das gehäufte Auftreten von Thrombosen an den unteren Extremitäten erklären.

Résumé. La fréquence des thromboses augmente avec l'âge Les facteurs responsables des thromboses (qualités cellulaires et humorales du sang, altérations vasculaires) dépendent partiellement de l'âge. Les temps de réaction mesurés sur du sang oxalique recalcifié augmentent avec l'âge; le potentiel de prothrombine reste pratiquement inchangé. On constate paralli

l'albumine.

Schulz restent

quelque peu de sorte que, à part l'augmentation du fibrinogène et la diminution du potentiel fibrinolytique, ce sont aussi les modifications vasculaires que l'on peut rendre responsables de la tendance à la thrombose. Avec l'âge, les parois vasculaires se chargent de cholestérol et de calcium, notamment les vaisseaux des extrémités inférieures. Il y a une relation entre fonction et structure: le vieillissement plus rapide des vaisseaux d'organes mis à forte contribution (jambes, cœur, etc.) pourrait expliquer la fréquence des thromboses des extrémités inférieures.

Summary. Analysis of blood clotting and stanching factors considering age reveal the following points as to the pathogenesis of thrombosis: Times of reaction are prolonged with the advancing age, the potential of prothrombin remains practically unchanged. After hard work, operations etc. older people are inclining to a shortening of clotting time. In the advancing age the number of thrombocytes remains the same. The content of fibrinogen in plasma is increasing with the advancing of age, the fibrinolytic activity is diminishing. Prophylactic treatment of thrombosis with fibrinolysis activating agents in order to impair the prothrombin activity seems to be favourable. The vessels are "growing old" by storage mainly of cholestern and calcium. This occurrence is proceeding quicker on the more "stressed" vessels of the lower extremities and therefore offers an explanation for the frequent evolution of thrombosis in the legs

Eisenmangel und Thrombose

B. Jasiński

Medizinische Klinik des Kantonsspitals Winterthur (Schweiz) – Chefarzt: Prof. F. Wuhrmann

chen anderen Anämien hingegen, wie z. B bei megalocytären Anämien, insbesondere bei

gut ansprechen und innert kurzer Zeit ausheilen.

Diesen Sachverhalt illustrieren folgende zwei Beobachtungen (Abb. 1 und 2). In beiden Fällen handelt es sich um febrile Thrombophlebitiden mit einer leicht hypochromen Anamie von 50 bzw. 60% bei hohen Thrombocyten- und niedrigen Serumeisenwerten. In einem dieser Fälle trat kurz vor dem Spitaleintritt ein lebenbedrohender Lebernfarkt auf. Die Anamiegenese war zunachst unklar Da beide Patientinnen fieberten, war die Annahme einer Infektanamie berechtigt. Der perorale Eisenbelastungsversuch zeigte jedoch in beiden Fallen einen Anstieg des Serumeisens nach der Eisengabe, womit der Beweis, daß es sich dabei um echte Eisenmangelanamien handelte, erbracht wurde (siehe Abb 3).

In beiden Fallen war die Therapie die gleiche. Penicillin, Streptomycin, Diazil und Antikoagulantien der Heparin- und Dicumarolgruppe Das Resultat einer solchen Therapie war jedoch unbefriedigend. Auf Streptomycin trat in einem der Falle Schuttelfrost mit einem hohen Temperaturanstieg ein (drug-fever). Erst die Eisentherapie brachte eine entschei-

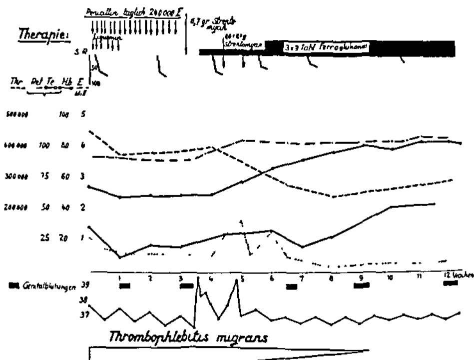


Abb. 1 und 2. Krankheitsabläufe von 2 Fällen febriler Eisenmangelthrombosen. Versagen der üblichen Antikoagulantientherapie und der Antibiotica während der ersten 3–4 Wochen des Spitalaufenthaltes. Schlagartiges Entfiebern auf Eisentherapie allein und völlige Heilung innert 4 Wochen. Anstieg des Hämoglobins, Absinken der Thrombocytenwerte.

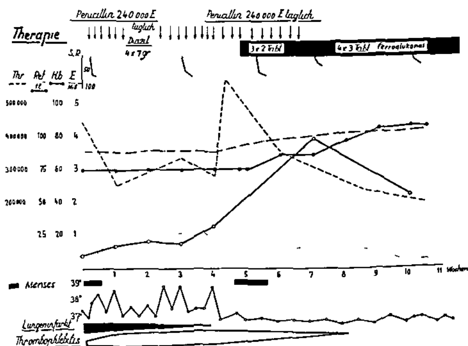


Abb 2. Legende s. Abb. 1.

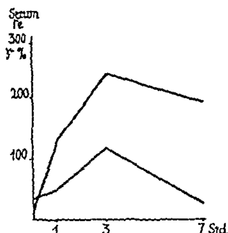


Abb. 3. Eisenresorptionskurven nach oraler Belastung. Niedrige Ausgangswerte, hoher Anstieg des Serumeisens, charakteristisch für Eisenmangelzustände, nach einer Eisengabe von 176 mg/Fe^{++}.

dende Wendung. Es kam zu einer raschen Entfieberung, Zunahme des Hämoglobins bei gleichzeitiger eindrucklicher Besserung des Allgemeinzustandes. Nach 4 Wochen waren diese Kranken praktisch geheilt und beschwerdefrei.

Man wird sich fragen müssen, wie die nunmehr auch durch den Erfolg der Eisentherapie erwiesenen Zusammenhänge zwischen Eisenmangel und Thrombose pathogenetisch zu deuten sind. Aus äußeren Gründen mußte bei unsern Kranken auf eine genaue Analyse der verschiedenen Gerinnungsfaktoren verzichtet werden. Ich glaube aber annehmen zu dürfen, daß dabei drei wesentliche Faktoren in den Vordergrund der pathogenetischen Betrachtungen treten 1. Plättchenvermehrung, 2. Schädigung des Endothels, 3 offenbar hemmende Wirkungen des Eisens auf die plasmatischen Gerinnungsfaktoren.

Jede Anämie stellt für ein funktionstüchtiges Knochenmark einen Reiz dar. Die Folge davon ist eine Reticulocytose und nicht selten eine Thrombocytose, die bei Eisenmangelanämien besonders häufig in Erscheinung tritt Die Endothelschädigungen (Verfettung?) sind ebenfalls die unmittelbare Folge des Eisenmangels. Die dargestellten Zusammenhänge sind alles andere als neu. Sie sind schon seit Jahrzehnten bekannt, wie dies eine Publikation aus der Klinik Eichhorst in Zürich (1904) beweist, in welcher *Amstad* über 25 Fälle von Hirnsinusthrombose bei Chlorose (ausschließlich weibliche Patienten im Alter von 17–20 Jahren!) berichtete Ich selber habe vor etwa 5 Jahren an der medizinischen Klinik in Winterthur ebenfalls eine Hirnsinusthrombose bei einer schweren hypochromen Anämie beobachten können, die innert 48 Stunden ad exitum kam. Die erwähnte Arbeit von *Amstad* legt also ein Zeugnis davon ab, daß den Klinikern schon damals eine besondere Disposition der Eisenmangelanämie zu thrombotischen Prozessen aufgefallen war, wobei man sich begreiflicherweise mehr den klinisch sehr interessanten Krankheitsbildern der Hirnsinusthrombose zuwandte, die banale Thrombose der Extremitäten hin-

Amstad, W.: Diss. Zürich 1904. – *Jasinski, B.,* und *Roth, O.,* Larvierte Eisenmangelkrankheit. Benno Schwabe & Co., Basel 1954. – *Reimann, F.* Acta haemat (Basel) 2, 247 (1949).

Zusammenfassung. Thrombose als Komplikation tritt bei Eisenmangelanämien viel häufiger auf als bei Anämien anderer Genese. Die Gefahr einer solchen Komplikation besteht [illegible] ıerapie mit Antikoagulantien [illegible] zu einer definitiven Heilung wie dies an Hand eigener Beobachtungen gezeigt wird. Derartige Fälle sind zwar selten beobachtet worden, kommen aber vermutlich doch häufiger vor, als bisher angenommen wurde.

Résumé. La thrombose, en tant que complication, se présente beaucoup plus fréquemment dans les anémies dues à un manque de fer que dans les anémies d'autre origine. Le danger d'une telle complication existe avant tout dans les anémies chroniques par manque de fer. La thérapeutique habituelle aux anticoagulants est ici peu active. La thérapeutique au [illegible] jusqu'à présent.

Summary. Thrombosis as a complication occurs much more frequently in iron deficiency anæmias than in anæmias of other etiology. The danger of such a complication is particularly present in chronic iron deficiency anæmias. Here the usual anticoagulant therapy is of little effect. Iron therapy, on the other hand, rapidly leads to definite recovery, as has been shown by the author's own observations Such cases, although rarely observed, appear to occur more frequently than previously assumed.

Adreno-sympathetic Activity and the Pathogenesis of Thrombosis

With Special Reference to Vasoconstrictor Reflexes in the Venous System

J. Adams-Ray

Department of Surgery, Serafimerlasarettet, Stockholm (Sweden)
Surgeon-in-chief, Prof. J. P. Strombeck

In the discussion on the pathogenesis of thrombosis, I would draw attention to some early observations that have received but little consideration in this connection, as well as a few recent ones.

As early as 1903, *Vosburgh* and *Richards* (27) found that adrenaline accelerated coagulation in dogs, and in 1911 *von den Welden* (26) reported that oral or subcutaneous administration of adrenaline in man reduced the coagulation time. *Cannon* (9) then took up the problem and was able to show in cats that adrenaline made the blood clot much faster, which phenomenon he was inclined to attribute to an effect on the liver. He demonstrated, too, that pain and great emotion had the same effect, and also faradic stimulation of nerve trunks or operations under light anesthesia. Similar observations have since been made by several authors, including *Hartman* (15) and *Mills* et al. (19), the latter of whom observed faster thrombocyte conglutination after stress and obtained the same effect with adrenaline.

Another conceivable mechanism of the effect of adrenaline was demonstrated by *Grab-*

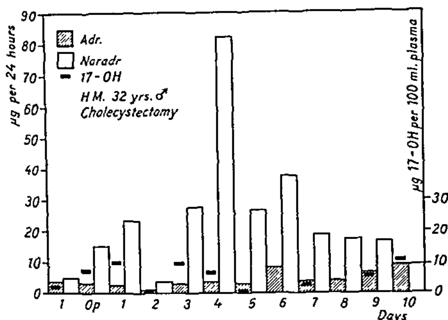


Fig. 1. Noradrenaline excretion in the urine. Uncomplicated postoperative course.

field (14) in cats. Using *Howell's method, he found that small doses of* adrenaline, injected intravenously, decreased the coagulation time by increasing the amount of prothrombin in the circulating blood.

Uvnas (25), employing a modification of *Thordarsson's* method, *experimentally confirmed* *Grabfield's* observations Adrenaline injected in doses of 1–10 γ per kg produced an increase in the prothrombin concentration, the increase generally amounting to 20–30% of the initial level Electrical stimulation of the splanchnic nerve in cats produced a similar increase of prothrombin to 20–30% above the normal. *Leibetseder* (17) has since found in man that 1–5 γ adrenaline produces a distinct, though transient rise in the prothrombin index. In the opinion of *Tropeano* (23) the coagulation-increasing effect of adrenaline is due to better utilization of the prothrombin

In 1951, *Constantini* and *Tintori* (10) consistently found postoperatively—when an increased amount of adrenaline in the blood is conceivable—a decrease in the heparin

anticoagulative effect of heparin. *Uhry* and *Kaufmann* (24) observed in 1953 that intravenous administration of sympathicolytics—both those with a central and those with a peripheral action—produced *hypocoagulability with increased* sensitivity to heparin.

During the clinical use of largactil, with its sympathicolytic action, *Laborit* and *Huguenard* (16) observed prothrombinopenia and a prolonged coagulation time. A large number of cases showed prothrombin values of 50–40%. Their hibernotherapy *is thought to be followed* by increased sympathetic activity, and in matter of fact, the deaths after "hibernation" are associated with a very high incidence of thrombosis; that treatment should therefore always be combined with heparin therapy.

It is conceivable, therefore, that a pathologically increased amount of adrenaline may

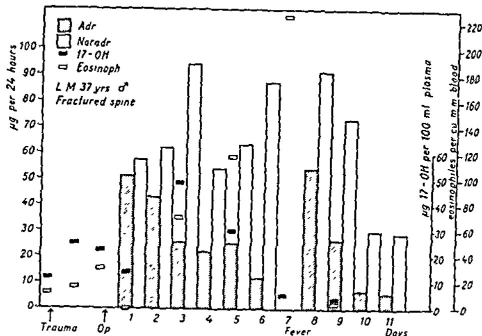


Fig. 2. Adrenaline and noradrenaline excretion in the urine. Severe trauma and complication.

directly heighten the tendency to thrombosis. Whether noradrenaline, too, has a similar effect is not yet known.

Elevation of the adrenaline or noradrenaline level might increase the tendency to thrombosis in another way as well

The veins, as has long been known, may react to direct stimulation and both to nervous and humoral stimulation by constriction (*Franklin* [13]), for instance, thrombosis has been observed to be associated with venous spasm which has been accounted an œdematigenous effect and which has been treated by sympathetic block (*Leriche* [18], *Ochsner* [20]). Now a reflectorily increased tone in the subpapillary venular plexus of the skin is a constant local manifestation—pallor—of the inflammation syndrome, as my associates and I have been able to show photometrically (1, 2) A similar increased tone also occurs as a viscero-cutaneous reflex in the postoperative course after visceral operations and in painful visceral conditions, as can be studied by means of artificial hyperemia and photometry (4, 5, 6).

Vasodilatation has been generally regarded as the chief vascular reaction in the post-traumatic and the postoperative course. The observations I have just mentioned show that vasoconstrictor symptoms on the off-flow side of the circulation are included in the symptomatology, denoting an increased sympathetic activity in the postoperative phase. This has since been confirmed by the demonstration (*von Euler, Franksson* and *Gemzell* [12]) of an increased excretion of catechols in the urine postoperatively.

In uncomplicated postoperative courses (fig. 1) there was thus an increased excretion of the sympathetic transmitter substance noradrenaline which—in common with the local posttraumatic venular constriction—did not reach its maximum until a few days after the operative trauma. In complications and after severe traumata (fig. 2), it was also possible to demonstrate an increased excretion of adrenaline.

An increased venous tone may, by reducing the velocity of blood flow favour the development of thrombosis. A nervous and humoral vaso-constrictor effect on the venous system in the postoperative phase might thus also play a role in the pathogenesis of thrombosis

Increased venular tone further occurs physiologically in certain areas of skin. For instance, the physiological distention of the bladder produces a pallor reflex in the eleventh to the twelfth thoracic segment (7); a similar reflex may be produced by intestinal distention—postoperative meteorism—also via adreno-sympathetic activity, and may increase this venular tone. In the first lumbar to the first sacral segments too, there is present physiologically an increased venular tone that is more pronounced towards the periphery and is presumably included in the system of postural reflexes (8). It is possible that a corresponding normally increased tone occurs in the larger deep veins too, and that herein lies one of the reasons why thrombosis mostly develops in the lower extremities and the pelvis. These, moreover, are the regions in which we most frequently encounter phleboliths, which are residuals of thrombi.

Thrombosis and emboli also occur in unoperated patients, especially at medical departments and notably in those with cardiac diseases (21) The retardation of the blood flow, caused here by bed rest and decompensation, might be further increased by venoconstriction. This, indeed, was observed as early as 1931 by *Pogany* (22), who found the peripheral veins to be contracted in right heart failure, the contraction ceasing when the circulation improved.

Since many of the factors that produce cardiac decompensation are stress factors (infections, physical overexertion, etc.), and the hypoxæmia caused by this decompensation may lead to increased adrenomedullar activity, an effect on the coagulation and venous tone may possibly have to be taken into account here too.

I think it would be worth while further to study the relations between adreno-sympathetic activity and thrombosis.

1. *Adams-Ray, J.*, and *Hagberg, S.* Lyon chir. 44, 693 (1949) – 2. *Adams-Ray, J.*, and *Pernow, B.* Acta chir. scand. 98, 221 (1949). – 3 *Adams-Ray, J* Zbl. Neurochir 1, 3 (1950). – 4. *Adams-Ray, J.* Angiology 2, 51 (1951). – 5. *Adams-Ray, J* Acta chir. scand 106, 224 (1953) – 6. *Adams-Ray, J.* Acta med. scand. 146, 457 (1953). – 7 *Adams-Ray, J*, and *Norlén, G.:* Acta physiol. scand. 23, 95 (1951) – 8. *Adams-Ray, J* (in manuscript) – 9 *Cannon, W*, and *Mendenhall, W.* Amer J. Physiol. 34, 225 (1914). – 10. *Constantini, A.*, and *Tintori, M.*· Boll Soc. ital. Biol. sper. 27, 991 (1951). –
11. *Donzelot, E.*, and *Kaufmann, H* Presse med. 7
and *Gemzell, C.*· J. clin. Endocr. 14 (june, 1954) –
C. Thomas, Springfield 1937, p 120. – 14. *Grabfield,*
F. Amer J. Physiol. 80, 716 (1927). – 16. *Labori*
thérapie en chirurgie et en médecine Masson et Cie, Paris 1954, p. 24 – 17 *Leibetseder, F.* Proc. III. Congr. int Soc. Hematol. Grune & Stratton, New York 1951, p. 409. – 18. *Leriche, R.*· Presse méd. 69, 1221 (1950) – 19 *Mills, C.*, *Necheles, H.*, and *Mao-Keng Chu* Chin J Physiol. 2, 219 (1928). – 20 *Ochsner, A*, and *De Bakey, M.* Tri-St. med. J 13, 2654 (1941). – 21. *Ochsner, A.*, *De Bakey, M.*, and *De Camp, P.* 13. Congr. Soc int. Chir Bruxelles Imprimerie Médicale et Scientifique, 1950. p. 480. – 22. *Pogany, J* Dtsch Arch. klin Med 171, 185 (1931). – 23. *Tropeano, L.*, and *Scotto, M.* Boll. Soc ital. Biol. sper 27, 1007 (1951). – 24 *Uhry, P.*, and *Kaufmann, H.*· Bull. Soc Méd. Paris 69, 13 (1953). – 25. *Uvnas, B.*. Acta physiol. scand. 3, 97 (1942). – 26 *von den Welden, R.*· Munch. med. Wschr. 58, 184 (1911). – 27. *Vosburgh, Ch*, and *Richards, A* · Amer. J. Physiol. 9, 39 (1903).

Summary. Since 1903 several authors (*Cannon* inter alios) have shown the effect of adrenalin on blood-clotting, with faster coagulation when adrenalin is set free. During the last few years still more interest has been given to the antagonism between the sympathetic nervous system and heparin.

An increased activity of the sympathicus on the other hand, through venoconstriction, might be another factor in the pathogenesis of thrombosis by hindrance of the backflow.

Vasodilation has long been regarded as the principal symptom in the response to trauma—operative included.

Photometrical studies by the author and his collaborators have shown that a vaso-constriction on the venous side of the circulation is a normal response not only to the local trauma but also to a postoperative viscero-cutaneous *reflex*. denoting an increased sympathetic activity in the postoperative phase, which later has been confirmed by the demonstration (*v. Euler, Franksson* and *Gemzell*) of an increased excretion in the urine of catechols after trauma

Normally also the cutaneous venulæ display a higher tonus in those segments, in which thrombosis usually occurs.

Zusammenfassung. Seit 1903 haben verschiedene Autoren (u. a. *Cannon*) die Einwirkung des Adrenalins auf die Blutgerinnung beschrieben, die bei Adrenalinausschwemmung beschleunigt wird. In den letzten Jahren hat das Interesse am Antagonismus zwischen dem sympathischen Nervensystem und dem Heparin beträchtlich zugenommen.

Als weiterer Faktor in der Pathogenese der Thrombose könnte anderseits eine erhöhte Sympathicusaktivität in Frage kommen, und zwar über eine Gefäßverengung durch Behinderung des Rückflusses.

Die Gefäßerweiterung wurde während langer Zeit als das hauptsächlichste posttraumatische Symptom angesehen, einschließlich operativer Traumen.

Photometrische Untersuchungen des Autors und seiner Mitarbeiter haben jedoch gezeigt, daß die Gefäßverengung auf der venösen Seite des Kreislaufes eine normale posttraumatische Erscheinung darstellt, und zwar nicht nur als Folge des lokalen Traumas, sondern auch als Folge eines viscero-cutanen Reflexes. Dies deutet auf eine erhöhte Sympathicusaktivität während der postoperativen Phase hin, wie dies später durch die Demonstration einer erhöhten Ausscheidung von Brenzkatechin im Urin bestätigt wurde (*v. Euler, Franksson* und *Gemzell*).

Normalerweise zeigen die kleinen Hautvenen einen erhöhten Tonus in den Extremitätensegmenten, in welchen die Thrombose entsteht.

Résumé. De nombreux auteurs (*Cannon*, entre autres) ont montré depuis 1903 l'effet de substances adrénergiques sur la coagulation, la coagulation étant accélérée par la sécrétion d'adrénaline. Durant ces dernières années, l'attention consacrée à l'antagonisme entre le système nerveux sympathique et l'héparine n'a fait qu'augmenter.

Un accroissement de l'activité du sympathique semble, d'autre part, être aussi un des facteurs pathogénétiques de la thrombose, par veino-constriction et ralentissement de la circulation de retour. On a longtemps considéré que la vaso-dilatation était le principal symptôme de la réaction à un traumatisme, même opératoire.

Les recherches photométriques de l'auteur et de ses collaborateurs ont démontré que la vaso-constriction veineuse est la réponse normale non seulement au traumatisme, localement, mais encore à un réflexe viscéro-cutané post-opératoire. Ce phénomène dénote une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique dans la phase post-opératoire, phénomène qui a été confirmé depuis lors par la mise en évidence (*v. Euler, Franksson* et *Gemzell*) d'une hypersécrétion urinaire de pyrocatéchine

Normalement les veinules cutanées des segments de membres, dans lesquels la thrombose apparaît, possèdent un tonus augmenté

Die Bedeutung des Hyperadrenalismus für Thrombose und Embolie

R. Chwalla, Wien (Österreich)

Ich habe mich in den letzten Jahren intensiv mit den Nebennieren beschäftigt und dabei die aufschlußreiche Entdeckung gemacht, daß von 290 an Lungenembolien Verstorbenen nicht weniger als 25% bei der Obduktion eine anatomische Substanzzunahme der Nebennieren aufwiesen. Fast alle anatomischen Ausdrucksformen der Nebennierenüberfunktion waren dabei vertr [illegible] Vergrößerung der Nebennieren, [illegible] ination dieser Veränderungen. A [illegible] s, die alleinige Hyperplasie der Nebennierenmarksubstanz und die Verbreiterung der Pigmentzone der Nebennieren, am häufigsten das Nebennierenadenom.

261 dieser 290 Fälle (Patienten im Alter von 16–91 Jahren) waren Lungenembolien, 29 andere Embolien der verschiedensten arteriellen Gefäße Über $^2/_3$ der Fälle, nämlich 198, waren Frauen. Jeder 4. von einer Embolie Ereilte war durch einen Zuwachs an Nebennierengewebe gekennzeichnet. Weitere 49 Emboliker hatten lipoidreiche Nebennieren, die ebenfalls eine kräftige Nebennierentätigkeit beweisen. Insgesamt wiesen somit 42% der 290 Emboliefälle die gewöhnlichen anatomischen Korrelate des Hyperadrenalismus auf

Lassen demnach Emboliker eine Häufigkeit von Nebennierengewebszuwachs erkennen, die meinen Untersuchungen zufolge an die essentieller Hypertoniker und des suprarenalen Virilismus der Frau heranreicht, so erweisen sich umgekehrt hyperadrenale Individuen als besonders emboliegefährdet, so daß der Zusammenhang Nebennierenüberfunktion–Embolie

[illegible]

habe ich darauf hingewiesen, daß fast $^1/_5$ von 92 Individuen mit Nebennierensubstanzzunahme («anatomischem Hyperadrenalismus») durch Lungenembolie endeten Tab. 1

Tabelle 1

Emboliehäufigkeit (in %) bei anatomischem Hyperadrenalismus (Durchschnitt 3,2%)

127 Männer mit Nebennierenadenom	10
119 Frauen mit Nebennierenadenom	18
133 Männer mit Hyperplasie der Nebennierenrinde	6
63 Frauen mit Hyperplasie der Nebennierenrinde	10
52 Männer mit Kombinationen	7,7
42 Frauen mit Kombinationen	10
89 [illegible]	3,3
98 [illegible]	12,2
73 [illegible]	9,5
39 Hypernephrome	7,5

veranschaulicht die außerordentliche Häufigkeit der Embolie bei Individuen mit anatomischem Hyperadrenalismus in dessen eingangs erwähnten Formen unter Zugrundelegung

[illegible]

Individuen zu begrunden

[illegible]

Tabelle 2

Emboliehäufigkeit (in %) bei Hyperadrenalen (Durchschnitt 3,2%)

440	essentielle Hypertoniker	8,3
397	Todesfälle an Arteriosklerose	8,6
66	Schlagaderthrombosen	30!
352	hochgradig Fettsuchtige	18!
121	leicht Fettsuchtige	23!
151	Cholesterinlithiasen der Gallenblase	11
127	bärtige Frauen	15
25	Frauen mit Virilismus	8
324	Myomfrauen	14
273	Diabetiker	11,3
39	Nierenhypernephrome	7,5
25	Männer mit starker Stammbehaarung	4
58	pyknische Männer	7
8	Männer mit apoplektischem Habitus	12,5
196	Astheniker	0,6
56	Prostatiker mit Dreilappenhypertrophie	10,7

kleinen Mengen die Blutgerinnung beschleunigt (2)

Nicht genug damit, trägt die Begleitpathologie der von Thrombose und Embolie betrof

sie

Die kursiven Ziffern geben die Durchschnittswerte fur die genannten Affektionen an, die teils dem neuesten Schrifttum entnommen, teils an Hand von ca. 9000 Obduktionen ermittelt worden sind. Sie ersehen aus der Tabelle, daß die an Embolien Verstorbenen ähnliche Häufigkeitswerte fur die ... adrenalen Affektionen aufwiesen wie die Individuen mit anatomisch gesichertem Hyperadrena-

Prostatahypertrophien (unter 82 Männern uber 50 Jahre mit Embolie). Weitere Kriterien des Hyperadrenalismus der Emboliker sind die Seltenheit der Tuberkulose (nur 0,68% Tuberkulosetod) und des

Habitus

nur bei

erscheint

relative Häufigkeit

kommen 24,7% makroskopisch sichtbare Uterusmyome bei den 198 Frauen mit Embolie.

Wenn wir diese Häufigkeitsziffern mit denjenigen bei Frauen mit Nebennierenadenom, mit großen Nebennieren und mit der Kombination beider, dem höchsten Grad von Gewebszunahme der Nebennieren, vergleichen, so ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei den

gilt. In der Tat habe ich gefunden, daß von 25 obduzierten Individuen im Alter von 20–85 Jahren (11 Männer und 14 Frauen, auch hier überwiegt das weibliche Geschlecht) mit Thrombose einer großen Vene (darunter 2mal der unteren Hohlvene und 2mal von Mesenterialvenen, 1mal beider Nierenvenen, 1mal von Milzvene und Pfortader und 1mal Thrombose der V. anonyma, in den übrigen Fällen meist einer V. iliaca oder femoralis), jedoch *ohne Embolie, 6=24% eine Substanzzunahme der Nebennieren aufwiesen* (2mal Nebennierenadenom, 2mal große Nebennieren und 2mal große bis auffallend große Nebennieren mit Hyperplasie der Rinde). Die Häufigkeit von Nebennierengewebszuwachs war somit ähnlich groß wie bei der Embolie, und ebenso war die Begleitpathologie in den 25 Fällen von Phlebothrombose so wie bei den Embolikern eine hyperadrenale, wie Tab. 3 erkennen läßt.

Beides gilt auch für zwei Frauen mit spontaner Thrombose beider Nierenvenen (Alter 66 und 83 Jahre), die eine hatte ein walnußgroßes Adenom (!) im Marklager einer Nebenniere und beide waren Hypertonikerinnen. Ein ähnlicher Befund war ferner bei 4 Individuen *mit mehrfachen gleichzeitigen Arterien- und Venenthrombosen zu erheben:* 2 von ihnen waren durch eine Substanzzunahme der Nebennieren ausgezeichnet, 3 durch hyperadrenale

...on Phlebothrombosen in der

..., wie wir gleich sehen werden, dann ist zu erwarten, daß er auch die Thrombosierung von Arterien und die Thrombenbildung im Herzinnern fördert. In der Tat hatten von 66 Individuen mit Arterien oder Herzwandthrombosen (28 Männer und 38 Frauen, Alter 46–87 Jahre, wiederum überwiegt das weibliche Geschlecht) 14=21,2% eine Substanzzunahme der Nebennieren und weitere 13=19% *lipoidreiche Nebennieren am Obduktionstisch* (vgl. Tab. 3). Zusammen lag in 40% der Fälle der anatomische Befund der Nebennierenüberfunktion vor. Daß die Begleitpathologie der Schlagader- und Herzwandthrombosen *alle* Kriterien einer hyperadrenalen aufweist, geht aus Tab. 3 hervor.

de·

Embolien auftreten. Überall überwiegt dabei das weibliche Geschlecht; eine sichere Erklärung hierfür läßt sich derzeit nicht geben, sondern man kann nur darauf hinweisen, daß Geschlechtsunterschiede bei hyperadrenalen Affektionen sehr häufig festzustellen sind.

gestellt. Sie beobachteten demgemäß eine erschreckende Häufung von Thrombosen und Embolien während einer Behandlung mit Cortison oder ACTH, die hauptsächlich wegen rheumatischer Arthri-

solchen Therapie gewertet werden. Besonders zu beachten ist dabei, daß die Hyperadrenalen an sich erfahrungsgemäß häufig zum Rheumatismus neigen und eine Behandlung mit Cortison oder ACTH

Tabelle 3
Begleitpathologie bei Thromboembolie und bei anatomischem Hyperadrenalismus

	SZ	LR	E	Tbc	A	H	GB	GE	GS	F	D	Ch	P	Ca	V	Hy	My
In %			3,3	10	40	3	3,3	1,7	0,6	4	3,2	1,6	20	20		0,6	17
290 Embolien	25	16,8		0,68	49	8,6	2,4	6,8	1,3	33,4	7	8,6	62	11	13	1	24,7
25 Thrombosen großer Venen (3 unter 50 J.)	24					8		16	12	36	8		36		71		35,7
2 Frauen mit Thromb. beider Vv. renales	50																
4 Indiv. mit Venen- u. Art.-Thrombosen	50																
66 Schlagader- od. Herzwand-thrombosen	21,2	19		1,5	66	9,9		16,6		18	13,6	6,6	25	10	7,8		
119 Frauen mit Nebennieren-adenom			18		58	0,7	5	5,8	5	26	3,3	6,7		20		0,8	
98 Frauen mit großen Neben-nieren			12,2		46	4,2	11,2	6,1	5,2	22,4	12	5		7,1	19	3	
42 Frauen mit Kombination			10		60	10	12	10	14	24	7,1	4,7		7,1	26		

SZ = Substanzzunahme der Nebennieren
LR = Lipoidreichtum der Nebennieren
E = Embolie
Tbc = Tuberkulose
A = Arteriosklerose
H = Herzinfarkt
GB = Gehirnblutung
GE = Gehirnerweichung
GS = Genuine Schrumpfniere
F = Fettsucht
D = Diabetes
Ch = Cholesterinsteinbildg. in Gallenblase
P = Prostatahypertrophie
Ca = Karzinom
V = Virilismus
Hy = Hypernephrom
My = Myoma uteri

den Hyperadrenalismus noch steigert und dadurch die Kranken schweren Gefahren aussetzt. Die fatalen Thromboembolien ereigneten sich in gleicher Zahl nach ACTH- wie nach Cortisonbehandlung und ungefähr gleich oft während wie im Anschluß an die Behandlung mit diesen Hormonen, sie betrafen zu 64% Frauen und in etwa der Hälfte der Fälle bettlägerige Individuen, zu einem Drittel normal tätige. Beobachtet wurden nicht nur oberflächliche oder tiefe Beinvenenthrombosen, sondern auch Lebervenen- und Mesenterialvenenthrombosierung und Gehirnthrombosen. Nur 4 Kranke hatten schon vorher eine Venenthrombose oder eine Lungenembolie durchgemacht. Von Bedeutung ist, daß die Steigerung der Blutgerinnbarkeit bereits 48 Stunden nach Beginn der Behandlung einsetzte (gegeben wurden Tagesdosen von 50–100 mg Cortison oder 40–80 mg ACTH) und das Ausmaß der Blutgerinnungszeitverkurzung mit der verabreichten Dosis parallel verlief. Ebenso hingen die throm-
…iff folgerte daraus, daß sie auf einen
…g der spontanen Thrombose und Em-
… weil ihm die besondere Neigung der
…nt war wie die Häufigkeit der Neben-
…ocyten sollen durch ACTH nicht beeinflußt werden (*H. Selye*, 1950).

Durch die Beobachtungen von *Cosgriff* u. Mitarb. war gezeigt worden, daß häufige Gaben eines Nebennierenhormons wie des Cortisons und in gleicher Weise die corticotrope Überfunktion des Hypophysenvorderlappens auf dem Wege einer Gerinnbarkeitsstei-

gerung des Blutes Thrombose und Embolie verursachen konnen. Aus der Klinik ist bekannt, daß bei gewissen Krankheiten ACTH vermehrt produziert wird, so in bestimmten Fällen von Zuckerkrankheit, von essentiellem Hochdruck, bei Fettsucht, beim Morgagnischen und beim Cushingschen Syndrom Tatsächlich ist beim Diabetes und bei Fettsucht sowie bei essentieller Hypertonie die Emboliehäufigkeit beträchtlich uber den Durchschnitt erhöht. Was den Morbus Cushing betrifft, so obduzierte *A. Priesel* einen 37jährigen Mann mit dem Vollbild dieser Krankheit, der einer spontanen Thrombose einer V. ilica communis mit nachfolgender Lungenembolie erlegen war. Da wir auf Tab. 2 gesehen haben, daß die verschiedensten Kategorien von Hyperadrenalen eine Steigerung der Emboliehäufigkeit aufweisen, wird es notwendig sein, auch andere Nebennierenhormone außer dem Cortison auf Beeinflussung der Blutgerinnung zu prufen.

Der Nachweis einer Hypercorticoidurie bei Thrombose und Embolie steht vorlaufig noch aus. Er stoßt bei der Embolie auf die Schwierigkeit, daß diese sich gewohnlich unvermutet ereignet und daß der postmortale Nachweis einer vermehrten Ausscheidung von Nebennierenhormonen im Leichenharn aus dem Grunde unzulänglich ist, weil die Ausscheidungsmengen selbst in der 24-Stunden-Harnmenge sehr gering sind. Dagegen habe ich bei einigen Fällen spontaner Venenthrombose eine Verkürzung der Blutgerinnungszeit nachweisen können und halte diese Untersuchung in jedem Fall von Thrombose und Thromboseverdacht fur ebenso unerläßlich wie die Feststellung einer Nebennierenuberfunktion. Auf diesen beiden Wegen ist es möglich, eine Thrombose- und Emboliegefährdung im voraus zu erkennen. Bei Vorliegen einer solchen ist besonders im Falle der Notwendigkeit

was die Klinik, von der biochemischen Laboratoriumsdiagnostik abgesehen, zu der anscheinenden Abhängigkeit der Thrombose und Embolie von einer Überfunktion der Nebennieren beitragt Aus der klinischen Erfahrung ist bekannt, daß Thrombosen und Embolien in der Schwangerschaft mit ihrem Hyperadrenalismus, vor allem aber bei gewissen Krankheiten besonders gefurchtet sind, so bei Fettsuchtigen, bei Arteriosklerotikern, Prostatikern und Prostatektomierten, bei Myomfrauen und nach Myomoperationen, ferner bei Patienten mit Herzinfarkt. Alle diese Individuen sind nach meinen Untersuchungen hyperadrenal,
r in $^1/_5$ der Beobachtungen, Arteriosklerotiker
Arteriosklerose (3, 5), Prostataadenom- und
amit entpuppt sich die Neigung solcher Kranker zu Thrombose und Embolie als Folge ihres Hyperadrenalismus bzw. der gemeinsamen Wurzel sowohl der Thromboembolie als auch der genannten Krankheiten in einer Nebennierenuberfunktion

Interessant ist dabei, daß sowohl bei Fettsuchtigen und Prostatikern als auch bei Embolikern die Nebennierenadenome prozentual vorherrschen und umgekehrt Nebennierenadenomträger die hochste Emboliehäufigkeit aufweisen (vgl. Tab 1)

Anderseits bekommen die hypoadrenalen Tuberkulosen nur sehr selten eine Thrombo-

gleichen, und nicht zuletzt aus diesem Grunde sind die modernen sogenannten Adrenolytica in Gestalt gewisser Mutterkornabkommlinge dagegen therapeutisch wirksam. Daß

die «Alarmreaktion» allgemein die Blutgerinnungszeit verkürzt (9), kann gleichfalls über die Nebennierenfunktion verstanden werden.

Unter Berücksichtigung der Nebennieren wird also zum erstenmal das Verständnis der Thromboemboliedisposition der vorgenannten Affektionen wie das der weiteren Tatsache möglich, daß große und kräftige Menschen, Athleten und Pykniker im Gegensatz zu Asthenikern besonders häufig von Embolie befallen werden (vgl. auch Tab. 2).

1. *Brass* und *Sandritter*: Frankf. Z. Path. 61 (1949); Z. ärztl. Forschg. 1950. – 2. *Cannon* und *Gray*: Amer. J. Physiol. 34, 225 (1914). – 3. *Chwalla, R.*: Endokrinologie 29 (1952). – 4. *Chwalla, R.*: Z. Urol. 45 (1952). – 5. *Chwalla, R.*: Die Überfunktion der Nebennieren. Verlag Maudrich, Wien 1955. – 6. *Cosgriff*: J. Amer. med. Ass. 147, 924 (1951). – 7. *Cosgriff, Diefenbach* und *Vogt*: Amer. J. Med. 9, 752 (1950). – 8. *Hillemans*: Arch. KreislForsch. 17 (1951). – 9. *Selye, H.*: J. clin. Endocr. 6, 117 (1946). – 10. *Selye, H.*: Stress. 1. Aufl., Acta Inc., Montreal 1950. – 11. *Smith, Margulis, Brennan* und *Monto*: Science 112, 295 (1950).

Zusammenfassung. 1. Hyperadrenale weisen eine Emboliehäufigkeit auf, die ein Mehrfaches des Durchschnitts beträgt. Umgekehrt sind Emboliefälle und Träger von Venen- und Arterienthrombosen durch eine auffallend große Häufigkeit von anatomischem Hyperadrenalismus ausgezeichnet. Die Begleitpathologie der Emboliker und Thrombotiker ist eine hyperadrenale.

2. Hyperadrenale sind daher besonders thrombose- und emboliegefährdet.

3. Eine Erklärung hiefür liefert die von *Cosgriff* u. Mitarb. sowie von anderen Untersuchern festgestellte Erhöhung der Blutgerinnbarkeit durch Cortison und durch das adrenocorticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens.

4. Der Hyperadrenalismus vermag alle Eigentümlichkeiten der Thromboemboliеerkran- [illegible] Verständnis.

[illegible] schen sollte auf Hyperadrenalismus unter- [illegible] den, um eine Thromboemboliegefährdung erkennen und danach handeln zu können.

6. Die angeführten Tatsachen bilden vielleicht den Schlüssel zur Lösung des Thromboembolieproblems und seien zur eingehenden Nachprüfung empfohlen.

Résumé. Le nombre des embolies chez les patients atteints d'hyperadrénalisme est un multiple de la moyenne. Parallèlement, on retrouve, dans les cas d'embolie et de thrombose, très fréquemment un hyperadrénalisme anatomiquement prouvé. L'explication pourrait être fournie par le fait que *Cosgriff* et al. ont établi que la cortisone et l'hormone adrénocorticotrope du lobe antérieur de l'hypophyse augmentent la coagulabilité du sang. On peut donc expliquer toutes les caractéristiques de la maladie thromboembolique par l'hyperadrénalisme.

Summary. Hyperadrenal conditions lead to an increase of embolism and of venous and arterial thrombosis. Patients suffering from hyperadrenalism are therefore endangered by thrombo-embolism. The increase of coagulability due to cortisone and ACTH (*Cosgriff* et al.) offers an explanation of this fact. Hyperadrenalism explains all the peculiarities of thrombo-embolism and enables their comprehension. Aged patients should be tested for hyperadrenalism before any major operation. The clotting time should be determined to meet thrombo-embolic danger and to enable corresponding treatment.

Die Entstehung der Thrombose bei der kardialen Insuffizienz

J. Jurgens

I. Medizinische Klinik der Charité, Berlin (Deutschland) – Direktor: Prof. Th. Brugsch

Nach der heute meist geltenden Auffassung über die Entstehung der blanden nichtentzündlichen tiefen Beinvenen- und Beckenvenenthrombose wird als auslösendes Moment die Verschlechterung der Kreislaufsituation mit der Ausbildung des Sludge-Phänomens angenommen. Man stellt sich dabei vor, daß infolge der intravasalen Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit die zelligen Elemente des Blutes auf den Boden des Gefäßes sinken, sich hier sedimentieren und verdichten und damit die Bildung des Sludge einleiten. *Knisely* wies darauf hin, daß an diesem Phänomen nicht nur die Thrombocyten, sondern auch alle übrigen morphologischen Elemente teilnehmen. Mit dieser Theorie verband man somit zugleich die Vorstellung, daß die Größe der Thrombosegefährdung auch von dem Grade der Kreislaufverschlechterung abhängt. Für die kardiale Insuffizienz würde dieses danach bedeuten, daß je größer und schwerer die Herzinsuffizienz, desto akuter auch die Thrombosegefahr ist. Auf dem Höhepunkt der kardialen Insuffizienz müßte somit auch die Thrombosegefahr am größten sein.

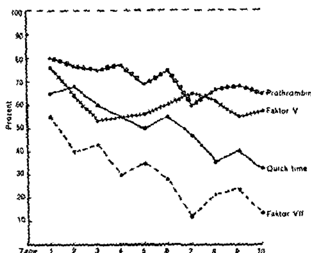


Abb. 1. Zunehmende kardiale Dekompensation (Mitralstenose). Absinken des Prothrombinpotentials (Quick), des spezifischen Prothrombins, des Faktors V und des Faktors VII.

Unsere eigenen klinischen und gerinnungsphysiologischen Untersuchungen ergeben indessen ein ganz anderes Bild. Statistisch erwies sich zunächst, daß die größte Thrombosefrequenz unserer Patienten aus der Berliner Universitätsklinik (Charité) keineswegs mit dem Höhepunkt der Herz- und Kreislaufschwäche einhergeht. In gleicher Richtung wiesen die Untersuchungen des Gerinnungssystems, bei denen wir uns bemühten, möglichst sämtliche von Bedeutung erscheinenden Faktoren isoliert zu bestimmen.

Abb. 1 zeigt, daß enge Beziehungen zwischen dem klinischen Verhalten der Herzinsuffizienz und den Veränderungen der ersten Phase der Blutgerinnung bestehen. Die Ergebnisse stammen von einem Patienten mit Mitralstenose im Zustande zunehmender kardialer Dekompensation. Man erkennt, daß gleichzeitig mit der Zunahme dieser Dekompensations-

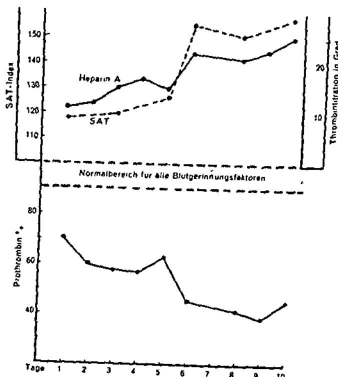


Abb. 2. Zunehmende kardiale Dekompensation (Endocarditis lenta). Absinken des Prothrombinpotentials (Quick) bei gleichzeitigem Anstieg des heparinartigen Antithrombins und des lipoidartigen Serumantithrombins.

zeichen, wie der Leberstauung, der Ödemneigung und der Oligurie, das Prothrombin mit seinen Umwandlungsfaktoren immer mehr absinkt. Am empfindlichsten wird dabei der Faktor VII gesenkt, weniger empfindlich reagiert die Thromboplastinzeit (Quick time), es folgt der Faktor V, während das spezifische Prothrombin nur geringfügig verändert wird.

Abb. 2. zeigt, daß gleichzeitig mit dem Absinken des Prothrombins und seiner Umwandlungsfaktoren – was hier durch die Wiedergabe der Quick-Zeiten in % eingezeichnet ist – das antithrombische Potential zunehmend ansteigt. Bei der kardialen Insuffizienz bedeutet das also, daß mit der Verschlechterung der Kreislaufsituation ein zunehmender Gerinnungsdefekt auftritt. Dieser ist dadurch charakterisiert, daß die fördernden Blutgerinnungsfaktoren, wie das Prothrombin und seine Umwandlungsfaktoren, absinken, während auf der anderen Seite die hemmenden Faktoren mehr und mehr aktiviert werden. Interessanterweise nimmt an dieser Aktivierung der Inhibitoren der Blutgerinnung sowohl das heparinartige Antithrombin (Thrombininhibitor) als auch das lipoidartige Serumantithrombin teil. Vergegenwärtigt man sich diese Verhältn
liegen, die dem Gerinnungsdefekt bei der
wirksamen Präparaten entsprechen. In gev
noch als umfangreicher angesehen werden, da auch das antithrombische Potential beeinflußt wird, was bekanntlich bei der Therapie mit Cumarinderivaten nicht der Fall ist.

setzen der kardialen Rekompensationsvorgänge der
ormalisiert wird. Man erkennt, daß sowohl das iso-
- VII und der Faktor V sukzessiv wieder ansteigen.

Lediglich beim Vorliegen einer Stauungsindurationsleber bzw. dem Bilde der «cirrhose

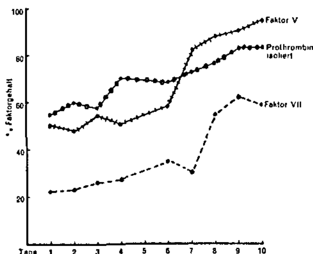


Abb. 3. Kardıale Insuffızıenz, Stadıum der Rekompensatıon (Mıtralvıtıum) Allmähliche Normalısıerung des Gerınnungsdefektes.

cardiaque» bleıbt der Faktor V unverandert tıef, während dıe ubrigen Faktoren der fordern-
ıckkehren.
en der Normalısıerung des Gerınnungsdefektes sogar
konnen Man beobachtet, daß besonders bei stark wırksamer Therapie mıt Dıgıtalısglykosıden ın Kombınatıon mit Diuretıca samtliche fordernden Faktoren der Blutgerınnung bıs weıt uber die normale Schwankungsbreite ansteıgen konnen und 160–180% erreıchen

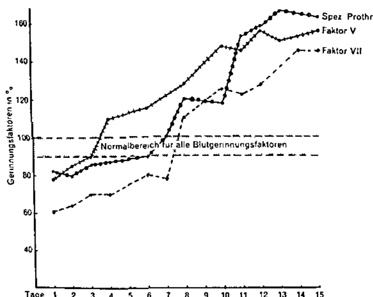


Abb. 4 Kardıale Rekompensatıon ınfolge starker therapeutıscher Beeınflussung (Stıophanthın + Dıuretıca). Ausgesprochene Hyperkoagulämie durch Überkompensıerung des spezıfıschen Prothrombıns, des Faktors V und des Faktors VII.

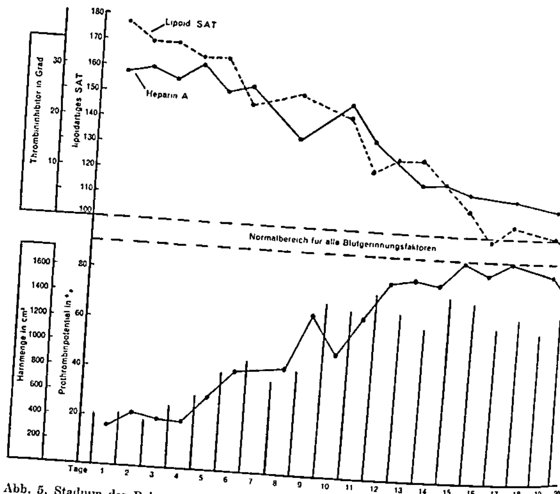


Abb. 5. Stadium der Rekompensation bei einer kardialen Insuffizienz. Anstieg des Prothrombinpotentials (Quick) mit zunehmender Diurese, Ödemausschwemmung und Rückgang der Stauungsleber. Spiegelbildliches Verhalten des antithrombischen Komplexes (Rückgang des heparinartigen Antithrombins und lipoidartigen Serumantithrombins).

an

Abfall de

arke Aktivierung

hen Zeichen der

e und der Ödem-

Für die Entstehung der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose bedeutet dieses jedoch, daß auf dem Höhepunkt der kardialen Insuffizienz infolge des breiten Ge... ein guter Thromboseschutz besteht, ... laxe nicht besser erreicht werden ka... Thrombose auch niemals auf dem H... Gegenteil im Stadium der Rekompensation mit den klinischen Symptomen der Kreislaufbesserung. Je stärker der Rückgang der kardialen Insuffizienz mit Strophanthin- oder Digitalisglykosiden unterstützt wird, um so mehr vergrößert man daher die Thrombosegefährdung. Dieses wird leicht verständlich, wenn man sich die starke während der Rekompensationstendenz auftretende Aktivierung des Gerinnungssystems vergegenwärtigt. Diese geht häufig nicht nur mit einer Aktivierung der fördernden Faktoren bis fast auf das

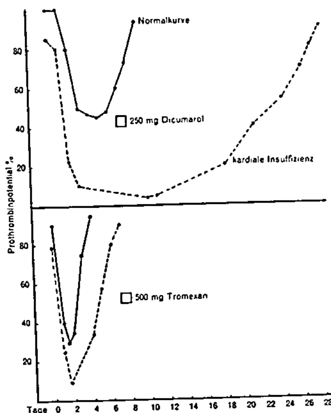


Abb. 6. Hypersensibilität bei einem Patienten mit schwerer kardialer Insuffizienz gegenuber Dicumarol. Ebenfalls nachweisbare Hypersensibilität bei kardialer Insuffizienz gegenuber Tromexan trotz wesentlich beschleunigter Inaktivierungsvorgänge.

Doppelte der Norm einher, sondern zugleich mit einem Absinken der physiologischen Thrombinhemmkorper unter die Norm.

So wenig daher die Wahrscheinlichkeit fur das Eintreten einer Thrombose bei der ausgeprägten Form einer Herzinsuffizienz besteht, um so mehr wird diese dann heraufbeschworen, wenn man versucht, die Patienten so schnell wie möglich durch eine wirksame Herztherapie klinisch zu bessern. Fur die Praxis der Thromboseverhutung bedeutet das somit, daß man

die Gefahr fur die Entstehung und Ausbreitung des Myokardinfarktes und der Coronarvenenthrombose.

Abb. 6 zeigt, daß sich der Gerinnungsdefekt bei der Herzinsuffizienz in markanter Weise auch bei der Antikoagulantientherapie mit cumarinwirksamen Korpern zeigt. Man erkennt, daß die Ausscheidung und Inaktivierung z. B. von Dicumarol bei Patienten mit Herzinsuffizienz wesentlich verzogerter erfolgt als bei Kreislaufgesunden. Kardial Dekompensierte zeigen daher gegenuber Dicumarol eine ausgesprochene Hypersensibilität. Anders ausgedruckt erhält jedes cumarinwirksame Anticoagulans bei Herzinsuffizienten die Eigenschaft zu verzogerter Wirksamkeit. Wie man aus Abb. 6 zugleich erkennen kann, ist diese verzogerte Wirksamkeit bei den fluchtiger wirksamen Präparaten wie Tromexan wesentlich weniger ausgeprägt, wenngleich noch immer deutlich nachweisbar.

liale

kard

die antithrombischen Substanzen, Faktor VII und Faktor V außert, die

Serumantithrombin) Substanzen (Thromb

der Leberstauung, der Zunahme

toren, wahrend die Vermehrung der Inhibitoren zum Wiederanstieg der gerinnungsfördernden F

kommt es haufig

oder Digitalisglykos

Hyperkoagulamie und zur Entstehung der Thrombose.

Résumé. Jusqu'à maintenant on admettait comme cause de la thrombose veineus

profonde des jambes chez les sujets atteints d'insuffisance cardiaque, l'aggravation de

conditions circulatoires. Il en découla la conception que le danger de thrombose s'accroît

parallèlement à la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, avec l'augmentation de

la décompensation, il se produit aussi toujours un accroissement

que traduit la diminution de la

thromboses, analogue à la phénomène représente une protection naturelle

où la recompensation cardiaque prophylaxie au moyen d'anticoagul

A ce moment, il est fréquent de voir – surtout lorsque temps, le taux des inhibiteurs tend vers la

glucosides digitaliques précipitent atine ou les

mpensation

ins

antithrombin are increased This thrombin inhibitor and lipoid like plasmatic

rmin

hypercoagulability lead to thrombosis often manifestations of overcompensation forming a

Diskussion

R. Marx, Munchen (Deutschland) Die von *Jurgens* gemachten Erfahrungen uber die Thromboemboliebereitschaft mit Digitalis behandelter Fälle von Herzinsuffizienz kann ich bestätigen und dadurch ergänzen, daß auch die Thrombokinasefaktoren des Serums (Christmas- und Rosenthal-Faktor) bei Stauungslebern kardial Dekompensierter häufig zwischen 30 und 80% vermindert sind Dies

stellt meiner Meinung nach einen sehr wesentlichen Teil des naturlichen Thromboseschutzes bei Herzinsuffizienzen dar. Die Thrombosegefahr während der Digitalistherapie scheint mir vorzuglich dadurch

23350 der Firma Geigy infolge seiner guten Magenverträglichkeit und Steuerbarkeit bewährt. Es ahmt den »naturlichen Thromboseschutz«, wie Dicumarol und Marcumar, auch dadurch nach, daß *es die Aktivität der Thrombokinasefaktoren des Serums mindert.*

W Remde, Jena (Deutschland): Die Beobachtung von *Jürgens*, daß bei der kardialen Dekompensa-

ganz regelmäßig unter der Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden einen Anstieg des Prothrombinpotentials wenn eine Rekompensation damit zu erzielen war. Mit einem Gipfel in der zweiten Be-

und die Ödemausschwemmung mit dem vermehrten Zustrom von Gewebsthrombokinase in die Blutbahn, hierfur verantwortlich machen. Auf Grund unserer Beobachtungen sind auch wir dazu ubergegangen, bei einem Anstieg der Prothrombinwerte unter der Rekompensation Antikoagulantien

Thrombophlebitis Migrans and Visceral Carcinoma

R H Durham

Division of General Medicine, Department of Medicine, Henry Ford Hospital, Detroit (U S.A)

A migratory phlebitis associated with visceral carcinoma was described by *Trousseau* nearly a century ago As yet the baffling nature of this unique association has not been explained. A better understanding of this type of thrombophlebitis is essential to our knowledge of vascular thrombosis

Thrombophlebitis migrans is mostly seen in association with carcinoma of the pancreas Histologically classical multiple thrombi, in contradistinction to thrombophlebitis migrans, are also markedly increased in incidence in carcinoma of the pancreas Thrombophlebitis migrans may, therefore, be regarded pathologically as a variant of the classical thrombotic

is usually not difficult. The latter lesion is likely to occur in a single thrombotic episode, it is seen predominantly in younger persons, the thrombus usually involves, probably

from propagation, a longer segment of vein and it does not give rise to arterial emboli. Both types of lesions may produce pulmonary emboli.

Thrombophlebitis migrans often provides the initial clinical evidence of an otherwise asymptomatic visceral carcinoma. These lesions sometimes antedate the proved presence of the malignancy by several months or even a year. In one clinic, twenty patients had a migrating thrombophlebitis as the presenting sign of visceral carcinoma (2).

The malignant growth in thrombophlebitis migrans may arise in the pancreas, stomach, gallbladder, liver, lung, or more rarely in the urinary bladder, ovary, rectum, or uterus. It has been known to occur in lymphoma and in leukemia. Multiple thrombi of so-called classical thrombophlebitis also have a high incidence when carcinoma involves the body and tail of the pancreas. From various reports there are fewer instances of thrombophlebitis migrans associated with carcinoma of the head of the pancreas. Some of the pertinent interrelated factors deserving careful interpretation are herewith reviewed:

1. The usual measured factors in coagulation, such as bleeding and clotting time, thrombocytes, and plasma fibrinogen are unchanged in thrombophlebitis migrans. In some cases the prothrombin time (Quick) may be shorter than normal. Speculative theories about platelet adhesiveness, the mobilization of thrombocytin, or the effect of thrombocytosin are as yet unproved.

2. Despite the appearance of inflammation within or around the vein wall at the site of involvement, infectious factors are usually absent. Cultures of the blood, vein wall, and thrombus are invariably negative.

3. The question arises if the local vein lesion is on the basis of a primary type of thrombosis, if the lesion is due to primary changes within the vein wall, or if the local vascular reaction may be due to biochemical factors elaborated by the growth. It may be stated that only rarely is there local infiltration with tumor cells either around or within the vein wall.

4. But little emphasis has been given to the fact that multiple thrombi occur predominantly in the presence of a mucinous or mucous producing type of carcinoma or adenocarcinoma (3, 4). This type of lesion is commonly found with carcinoma in the body or tail of the pancreas. Admittedly, all mucoid or colloid producing carcinomata are not accompanied by thrombophlebitis migrans, however, the type of carcinoma which is commonly found in certain other tissues, such as the prostate, rarely produces mucous and has an exceedingly low incidence of thrombophlebitis migrans.

5. The frequency of the occurrence of thrombophlebitis migrans is greater as the gradient of the malignancy increases (5).

6. An equally interesting relationship may be pointed out in the reported cessation of the occurrence of the lesions of thromb [illegible] original growth has been accomplished. [illegible] types of lesions associated with carcinoma. [illegible] after the original growth has been removed; certain collagen diseases which have been observed to occur coincidentally with carcinoma may recede or disappear altogether when the o [illegible]

7. [illegible] types [illegible] of individual thrombophlebitic episodes; however, recurrence may occur after cessation of the therapy and usual doses are not always effectual in controlling the thrombophlebitis (2). If and when there is a recurrence during adequate anticoagulant therapy, the likelihood of the presence of an obscure, unproved carcinoma is much more to be suspected.

8. There is normally a marked reduction in the thrombosing tendency in the presence of

jaundice. This relationship seems to pertain whether or not the icterus is from an intrinsic liver disorder or is an obstructive type from carcinoma of the head of the pancreas. If there are fewer cases of thrombophlebitis migrans associated with carcinoma of the head of the pancreas, the presence of icterus may be a contributing explanation.

The effects of chymotrypsin or trypsin upon intravascular clotting seem to demand consideration in those cases of thrombophlebitis migrans associated with pancreatic lesions. Their relation to lesions originating in the lung, uterus or elsewhere, is not recognized. Neither are the inhibitors of chymotrypsin or trypsin regularly or exclusively increased in malignancy (7). Thus far the correlation of our knowledge of enzyme physiopathology does not permit any warranted clinical assumptions.

When viewed in its entirety the exact etiology of the relationship of thrombophlebitis migrans and visceral carcinoma remains obscure, but the subject presents certain applicable points of clinical interest as follows.

The occurrence of typical thrombophlebitis migrans in a male patient in the middle or latter decades warrants a presumptive diagnosis of visceral carcinoma, until disproved.

Prompt recognition of this type of thrombophlebitis may permit detection of carcinoma months earlier than it would otherwise be discovered

Earlier diagnosis will afford more prompt use of protective anticoagulant therapy or earlier and more successful surgical procedures

Unsuccessful control of thrombophlebitis migrans by ordinary doses of anticoagulants should make one suspicious of the presence of carcinoma

1. *Hartfall, S. J.*, and *Armitage, G* Guy's Hosp. Rep 82, 424 (1932). – 2. *Wright, S.*. The Pathogenesis and Treatment of Thrombosis Grune & Stratton, New York 1952. – 3. *Kenney, W. E.* Surgery 14, 600 (1943). – 4. *Sproul, E. E.* Amer. J Cancer 34, 566 (1938) – 5. *Miller, J R., Baggenstoss, A. H.*, and *Comfort, M. W.* Cancer 4, 233 (1951) – 6 *Lansbury, J.* Ann. rheum. Dis. 12, 301 (1953). – 7 *Peacock, A C*, and *Sheehy, J J.* J. nat Cancer Inst. 12, 861 (1952)

Summary. Thrombophlebitis migrans is frequently the initial manifestation of obscure visceral carcinoma, especially in the body or tail of the pancreas. This relationship is unexplained. Local histological and bacterial factors are not consequential, etiologically, usual measured factors in coagulation are unchanged Apparently such recurrent thrombi occur predominantly in the presence of a mucinous type of carcinoma. The same coagulative phenomenon is exhibited in carcinoma metastatic to the pancreas The incidence of thrombophlebitis increases as the gradient of malignancy is higher Surgical removal of the original growth usually causes cessation of the thrombophlebitis. Carcinoma which from its location less frequently metastasizes to the liver has, inexplicably, a higher incidence of thrombophlebitis. Some resistance to anticoagulant therapy has been observed A decrease in antitryptic substances may occur. These and other challenging tangibles offer newer investigative approaches in the study of this one facet of the problem of thrombogenesis

Zusammenfassung. Thrombophlebitis migrans ist haufig die erste Manifestation eines verborgenen visceralen Karzinoms, besonders desjenigen des Korpers oder Schwanzes des Pancreas Diese eigenartige Beziehung ist unerklärt. Lokale histologische und bakteriologische Faktoren sind in ätiologischer Hinsicht nicht von Bedeutung Die in ublicher Weise bestimmten Koagulationswerte sind unverandert Diese Thrombosen kommen nur in Gegenwart von Karzinomen des gelatinosen Typs vor, bei primaren wie bei sekundaren metastatischen Pancreaskarzinomen. Die Haufigkeit der Thrombophlebitis migrans wachst mit dem Grade der Malignitat. Chirurgische Resektion des ursprunglichen Tumors bedeutet fur gewöhnlich Aufhoren der Thrombophlebitis Resistenz gegenuber den ublichen Dosen der

Antikoagulantien ist häufig beobachtet worden. Das ätiologische Interesse findet seinen Schwerpunkt in der Störung der Wirksamkeit proteolytischer und mucolytischer Enzyme. Diese und andere sich herausbildende Hinweise bieten neue Angriffspunkte zur Untersuchung dieses einen Faktors im Problem der Thromboseentstehung.

Die sofortige Diagnose einer derartigen Thrombophlebitis ermöglicht es, ein Karzinom Monate früher als sonst zu erkennen, und besonders die erfolglose Behandlung einer Thrombophlebitis migrans mit gewöhnlichen Dosen gerinnungshemmender Mittel sollte die Aufmerksamkeit auf die Gegenwart eines Karzinoms lenken. – Ein besseres Verständnis aller Faktoren, die die Thrombophlebitis migrans betreffen, sollte neues Licht auf das gesamte Problem der Thromboseentstehung werfen. – Die vollständige Analyse der vorkommenden biochemischen Veränderungen in diesen koordinierten Geschehen mag gleichzeitig einen verläßlichen Test für das Vorhandensein eines Karzinoms bringen – ein Ziel, auf das die medizinische Welt wartet

Résumé. La thrombophlébite migrante est souvent la manifestation initiale d'un obscur carcinome viscéral, qui se situe le plus souvent dans le corps ou la queue du pancréas. Cette relation inattendue n'a pas trouvé d'explication. Les facteurs locaux histologiques et bactériologiques ne jouent pas de rôle conséquent dans l'étiologie Les facteurs de coagulation ne sont pas alterés. Ces thromboses surviennent presque invariablement en présence d'un carcinome du type muqueux, que le carcinome ait sont origine primaire dans le pancréas, ou que la lésion de cet organe soit métastatique. – La fréquence de la thrombophlébite migrante est proportionelle au degré de malignité de la tumeur. L'ablation chirurgicale de la lésion

genèse d'une thrombose

des thromboses Il est possible qu'une analyse plus complète des variations biochimiques en cause dans ces états pathologiques associés puisse procurer le moyen de détection du cancer tant attendu.

b) Exogene thrombosefördernde Faktoren – Facteurs exogènes prédisposant à la thrombose
Exogenous Thrombosis-promoting Factors

Die Genese der postoperativen Fernthrombose

K. Lenggenhager
Chirurgische Universitätsklinik Bern – Direktor: Prof. K. Lenggenhager

25jährige Eigenforschung hat mich zur Erkenntnis geführt, daß die den primären weißen Fernthrombuskopf bildenden Plättchenkonglutinate die Folge einer Thrombinwirkung sind Das Thrombin oder dessen Vorstufe, das Thrombokinin, stammt aus dem Wundgebiet. Jeder frische Körperzellbrei wirkt stark gerinnungsbeschleunigend

Nun gerinnt aber ruhendes Extravasalblut immer total, wobei im Gerinnsel alle Blutzellen eingeschlossen sind. Solches fädiges Fibrin färbt sich nach der Weigertschen Methode prompt. Im Gegensatz hierzu gerinnt ein in ständiger Bewegung gehaltenes Extravasalblut unter den Erscheinungen der Defibrinierung ganz anders: Es bleibt flüssig und scheidet nur ein kleines Gerinnsel aus. Dieses erfaßt zwar nahezu alle Plättchen, läßt aber die Erythrocyten und Leukocyten großenteils frei.

Gibt man aber zu einem plättchenhaltigen Citratplasma nur eine Spur Thrombin, so sieht man in der ständig leicht bewegten Probe von bloßem Auge eine zunehmende Konglutination der Plättchen, welche große Schollen bilden und sich in Ruhe rasch sedimentieren (Abb. 1). Es haben hier die Blutplättchen das frisch ausfallende Fibrin an ihre Oberfläche adsorbiert. Dadurch sind sie klebrig geworden und bilden die Konglutinate. Durch mehrfaches Zusetzen immer neuer Blutplättchen und neuer Thrombinspuren gelingt es, dieses Plasma völlig zu defibrinieren, indem alles Fibrin vorzu an die Plättchen adsorbiert wird.

Solches adsorbiertes Fibrin ist nun merkwürdigerweise nicht mehr nach der Weigertschen Methode färbbar, läßt sich aber durch andere Maßnahmen darstellen. So zeigt sich beispielsweise diese adsorbierte Fibrinschicht um Plättchen herum deutlich im Elektronenmikroskop (Abb. 2).



Abb. 1. Starke Plättchenagglutination in frischem, bewegtem Citratplasma durch Zugabe von Thrombinspuren



Abb. 2. Links: Normale Blutplättchen. – Rechts: Durch Thrombin konglutinierte, fibrinüberzogene Plättchen im Elektronenmikroskop



Abb. 3. Ein durch Kohlenpulver schwarz gefärbtes Citratplasma wird nach Defibrinierung klargelb. Die Kohlenkorner sind durch das Fibrin erfaßt worden wie normalerweise die Blutplättchen.

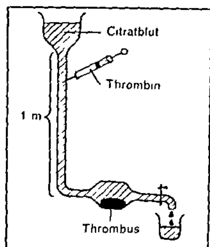




Abb. 4 (links) Skizze der Versuchsanordnung zur Erreichung eines kunstlichen Fernthrombus
Abb. 5 (rechts) Kunstlicher Fernthrombus.

Dies ist aber eine ganz unspezifische Wirkung der Blutplättchen. So vermogen viele anorganische Stoffe (Kohle, Kaolin, Talkpuder usw.) ebenfalls aus bewegtem Blut oder Citratplasma das ausfallende Fibrin zu adsorbieren, wodurch sie wiederum konglutinieren

kopf. Durch spätere Thrombindiffusion kann sich ein sekundarer roter Stagnationsthrombus aufpfropfen.

Die Losung oder der teilweise autolytische Zerfall dieser Fernthromben (Embolie) geschieht mit einer durchschnittlichen Latenzzeit von etwa 6–12 Tagen.

Die Bildung eines Fernthrombus konnten wir im Laboratoriumsversuch sehr gut nachahmen. Wurden in das rasch fließende Citratblut der Abb. 4 kleine Mengen von Thrombin injiziert, so erhielten wir i
menschliche Fernthromben,
von naturlichen Thromben
zugabe verhinderte diese Fernthrombenbildung (1).

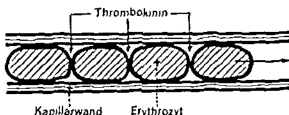


Abb. 6. Die die Kapillaren dicht erfullenden Erythrocyten fegen das einstromende Wundthrombokinin vorzu weg.

Gegen diese Thrombintheorie ist von *Jorpes* eingewendet worden, man mußte die Thrombose im Wundgebiet und nicht fern davon sehen, d.

konzentration herrschen mußte Dieser Einwand

resorptionsgebiet die Erythrocyten die Kapillaren

gen

D Gerinnung einleitenden Wund-

thrombokinins , wo der Blutstrom stark verlangsamt ist (Schuttablagerung!).

Im gleichen Sinne sprechen unsere Versuche, bei denen es uns sogar im Tierversuch gelungen ist, typische Fernthromben zu erhalten, wenn den (urethannarkotisierten) Kaninchen vorgängig die Leber abgebunden wurde (Diese hat nach unseren Untersuchungen eine stark thrombininaktivierende Wirkung) Hier wurde das Thrombin in die Muskulatur des Oberkörpers gespritzt, die narkotisierten Tiere hernach in Beckentieflage gebracht. Nach ungefähr einer Stunde konnten typische Fernthromben in abhangigen Venengebieten gefunden werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Heparin traten diese Fernthromben nicht auf.

den

age

. In Bestätigung hierzu sahen wir funf- und mehrtagige postoperative «Wundserome» nach Punktion im Glasgefäß spontan gerinnen. Ein bestes Zeichen dafur, daß ältere Operationswunden nicht mehr fähig sind, den Erguß zum Gerinnen zu bringen.

Warum bekommt nicht jeder Operierte eine Fernthrombose? Ich habe den Nachweis erbringen konnen, daß menschliches Blut mit recht erheblichen Unterschieden befähigt ist, Thrombin durch eine Verbindung mit Albumin zu inaktivieren Hinzu kommt, daß auch die menschliche Leber eine stark thrombinzerstorende Kraft aufweist. Alle Operationen,

Aus dem Besprochenen geht hervor, daß eine wirksame Heparinprophylaxe der Thrombose schon bald nach der Operation beginnen muß und bei richtiger Durchfuhrung und komplikationslosem Verlauf sich nur uber die ersten 2–4 postoperativen Tage erstrecken muß, wie wir das in unserer Klinik seit 10 Jahren mit bestem Erfolg betreiben (3).

immer schmerzhaft. Sie haben mit der eigentlichen postoperativen Fernthrombose also nichts zu tun

1. *Jacobi, H. S.:* Diss. Bern 1953. – 2. *Lenggenhager, K.:* Helv. med. Acta 1, 527 (1935). – 3. *Lenggenhager, K.:* Über die Entstehung, Erkennung und Vermeidung der postoperativen Fernthrombose. Verlag Thieme, Stuttgart 1948. – 4. *Lenggenhager, K.:* Schweiz. med. Wschr. 76, 702 (1946).

Zusammenfassung. Die der *postoperativen* Thrombose vorausgehende Plättchenagglutination ist bedingt durch Adsorption von frisch ausfallendem, nach Weigert nicht färbbarem Fibrin. Letzteres entsteht durch Thrombokinineinstrom ins Blut aus dem Wundgebiet. Jede frische Wunde liefert Thrombokinin. Dadurch entsteht im Blut zwangsläufig Thrombin, wodurch ein Teil des Fibrinogens ausfallt und in noch klebriger Form an die Blutplättchen adsorbiert wird, diese zur *Konglutination* bringend. Sie sedimentieren in hydrostatisch belasteten Venen So entsteht der weiße Fernthrombuskopf.

Hierfur sind die ersten postoperativen Tage maßgebend. Sterile Wunden, die älter als 1–5 Tage sind, liefern kein gerinnungseinleitendes Thrombokinin mehr. Durch sekundäres Ausdiffundieren des an die Plattchen adsorbierten Thrombins kann es zu einem Wachsen des Thrombus kommen, der dann zum roten Stagnationsthrombus wird.

Auf Grund obiger Theorie im Laboratoriumsversuch erhaltene Fernthromben konnten durch di ... nterschieden werden .

Résumé. L'agglutination des plaquettes qui précède l'apparition des thromboses postopératoires est due à une adsorption de fibrine qui ne se laisse plus colorer d'après la méthode de Weigert La thrombokinine (thrombokinase) dégagée dans une plaie opératoire, passe dans le sang circulant et y déclenche la formation de thrombine. Cette dernière engendre la transformation du fibrinogène en une matière visqueuse qui se fixe sur les plaquettes et est responsable de la formation de conglomérats plaquettaires. Ceux-ci sédimentent alors dans les veines soumises à une surcharge hydrostatique et forment la tête du caillot blanc Dans un deuxième temps, la diffusion de la thrombine adsorbée aux plaquettes peut engendrer une croissance rapide du thrombus (caillot rouge de stase)

ca

ex

fut confirmé par les pathologues A son tour, l'héparine entrave la formation de ces thromboses artificielles

Summary. The agglutination of platelets preceding post-operative thrombosis is due to adsorption of fibrin. This does not show the Weigert-stain. The fibrin results from the thrombokinin entering the blood out of the wound areas. Every fresh wound produces thrombokinin and from this thrombin arises. Thus thrombin inevitably causes fibrinogen to precipitate. Being adherent it is adsorbed by the platelets which then conglutinate and settle in hydrostatically dilated veins, thus forming the head of a white thrombus.

The first post-operative days are hereto of decisive importance. Sterile wounds, older than 1–5 days, no longer produce thrombokinin. The thrombin originally adsorbed on the platelets is secondarily diffusing out, leading to the development of the red stagnation thrombus.

Distant thrombi produced experimentally in our laboratory in accordance with the above theory could not be distinguished from true human thrombi by pathologists consulted Heparin inhibits the formation of the artificial thrombi.

Die Beeinflussung des Gerinnungspotentials nach Operationen und verschiedenen Anästhesiearten

W. Marggraf

Chirurgische Universitätsklinik Göttingen (Deutschland) – Direktor: Prof. Hellner

Durch die Bestimmung des gesamten Gerinnungspotentials mittels der Rekalzifizierungszeitmethode im Citratblut oder Citratplasma wird das Zusammenwirken sämtlicher an der Blutgerinnung beteiligter Faktoren erfaßt. Die hier angeführten Untersuchungsergebnisse sind mit der Rekalzifizierungszeitmethode nach *Howell* (5) gewonnen worden.

komplex und die thrombininaktivierenden Substanzen umfassen Diese Verkürzungen waren am deutlichsten vom 3. bis 6. Tag nach der Operation.

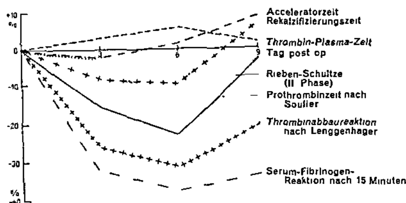


Abb. 1. Kurvenmäßige Darstellung der prä- und postoperativen Gerinnungszeiten, in % vom Ausgangswert (präoperativer Wert) gerechnet.

Eine Thrombininhibitorreaktion (Thrombin-Plasma-Zeit genannt) zeigte im Gegensatz dazu eine leichte Gerinnungszeitverlängerung.

Hinsichtlich der Bluteiweißveränderungen konnten wir eine zunehmende Albumin- ndung mit einer α- und γ-Glo-

ine erhöhte Thrombosegefährdung nach operativen Eingriffen hin, die noch über den 9. Tag nach der Operation andauert Während in diesen Untersuchungen der Anästhesieart keine Beachtung geschenkt wurde und das getestete Krankengut unterschiedlichen Narkosearten (insbesondere Lokalanästhesien) unterworfen war, haben wir uns in weiteren Untersuchungen bemüht, den Einfluß der Narkoseart auf das Verhalten des Gerinnungspotentials und der Blutgerinnungsfaktoren näher zu beleuchten.

35 Patienten, die an einer Endangiitis obliterans litten, erhielten zum Zwecke der Schmerzausschaltung und aus therapeutischen Gründen vor der durchzuführenden Arteriographie der erkrankten unteren Extremität eine Periduralanästhesie. Bei einem zusammen mit *Koncz* (7) untersuchten charakteristischen Fall konnten in den vor und 1½–2 Stunden nach der Anästhesie entnommenen Blutproben aus der freigelegten A. und V. *femoralis*

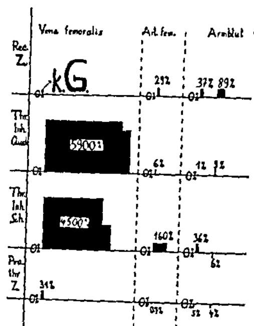


Abb. 2. Rekalzifizierungszeit (Rec.Z.), Thrombininhibitorzeit nach Quick, Thrombininhibitorzeit nach Schmid, Prothrombinzeit nach Quick in % des Ausgangswertes (d. h. vor und nach der Periduralanästhesie).

sowie aus dem Armvenenblut die in Abb 2 aufgezeigten Veranderungen festgestellt werden. Im Blut der V femoralis ist nach der Periduralanästhesie eine *erhebliche Thrombininhibitorvermehrung,* die mehrere tausend Prozent betragt, zu beobachten. Als Folge hiervon gerinnt die das gesamte Gerinnungspotential erfassende rekalzifizierte Plasmaprobe uberhaupt nicht, während die beiden fur die Feststellung einer Thrombininhibitorvermehrung charakteristischen Reaktionen sehr stark verlängert sind. Auch die Prothrombinzeit weist eine Verlangerung auf: der Thrombininhibitor wirkt hier offenbar auch als Antiprothrombin (4). Im arteriellen Blut

gleichfalls noch deutlich,

schon erhoht ist. Offenb

korpereigenes Heparin frei (u a Entbindung aus den Mastzellen), welches im venosen Beinblut erscheint, aber bald, jedenfalls endgultig nach erfolgter Arterialisierung, nahezu inaktiviert wird. Die Periduralanasthesie wirkt im Sinne einer Sympathikolyse; der Vo-

Gerinnungszeitverlängerungen, sondern Gerinnungszeit*verkurzungen* beobachtet werden konnten.

Eine vollige Sympathikolyse ist naturlich auch in der Vollnarkose erreicht. In Abb 3 werden zusammenfassende Ergebnisse vor, wahrend und nach 20 Intubationsnarkosen angeführt.

Hier findet man, gleichfalls am Ende der Operation, eine – allerdings geringfugige – Thrombininhibitorvermehrung im venosen Armblut, wodurch auch das gesamte Gerinnungspotential im Sinne einer Gerinnungszeitverlangerung beeinflußt wird.

Tabelle I

Gerinnungszeiten in Sekunden sowie BKS nach Westergren und Costa-Reaktion in Sekunden bei einer Gefäßfreilegung in der rechten Leistenbeuge in Lokalanästhesie ohne nachfolgende Spinalanästhesie

	Arterielles Blut		Venoses Blut	
	1. Entnahme	2. Entnahme nach 2 Std.	1. Entnahme	2. Entnahme nach 2 Std.
1. Zweistufenmethode nach Rieben-Schultze-				
Acceleratorzeit	240,0	240,0	240,0	240,0
Prothrombinzeit	34,0	32,5	33,2	33,0
2. Prothrombinzeitbestimmung nach Quick	26,8	23,4	22,7	21,6
3. Thrombin-Plasma-Reaktion	42,5	37,9	38,8	35,8
4. Thrombinabbaureaktion nach Lenggenhager	184,0	139,0	212,0	151,0
5. Serumfibrinogenreaktion	230,0	221,0	301,0	202,0
6. Rekalzifizierungszeitbestimmung	535,0	466,0	464,0	452,0
7. BKS nach Westergren	*6/10*	*7/12*	*7/10*	*7/11*
8. Costa-Reaktion	480,0	480,0	480,0	480,0

Im künstlichen Winterschlaf, den wir hier hauptsächlich nur unter Verwendung ganglioplegischer Mittel aus der Phenothiazinreihe durchführen, könnten ähnliche Beobachtungen in den ersten Stunden angestellt werden.

In dem hier angeführten Einzelfall (Abb. 4) ist eine erhebliche Thrombininhibitorvermehrung – mit ihrem Höhepunkt am 9. Tag nach der Operation – deutlich. Die Anti-

[illegible]

immer erniedrigt, sondern auch manchmal erhöht war Für den Chirurgen ergibt sich aus

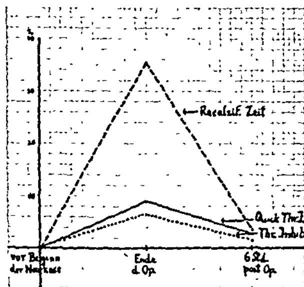


Abb. 3 Rekalzifizierungszeit und zwei Thrombininhibitor-Reaktionen vor, am Ende und 6 Stunden nach Intubationsnarkosen (Sammelergebnisse von 20 Narkosen) in Prozent des Ausgangswertes (vor Beginn der Narkose) gerechnet.

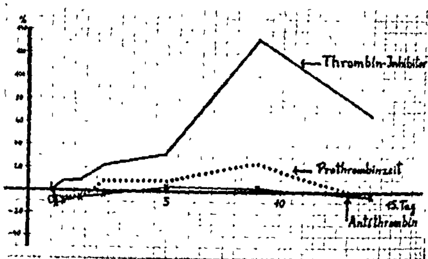


Abb. 4 Thrombininhibitor-Reaktion sowie Antithrombinbestimmung nach Witte und Dirnberger sowie Prothrombinzeit nach Quick bei einem Patienten in vegetativer Blockade Die angegebenen Werte sind in % vom Ausgangswert (vor Beginn der vegetativen Blockade) gerechnet.

letzteren Untersuchungen eine erhöhte postoperative Blutungsgefahr Wir haben versucht, den besonders nach neurochirurgischen Eingriffen vermehrt auftretenden subgaleatischen Hämatomen mit einer Protaminsulfatdauertherapie zur Inaktivierung des erheblich vermehrten körpereigenen Heparinspiegels zu begegnen. Fernthrombosen sahen wir bei letzterer Anästhesieart bisher nicht

1. *Bergquist, G.* Acta chir. scand 92, 1 (1945) – 2. *Boshammer, K.* Klin Wschr. 6, 740 (1927) – 3. *Brambel, C. E.*, und *Loker, F F.* Proc. Soc. exp Biol. (N Y) 53, 218 (1943). – 4 *Howell* und *Holt* Amer. J. Physiol. 47, 238 (1918). – 5 *Howell* Arch. intern. Med 13, 76 (1914) – 6. *Kay, J. H.* zit. nach Warren, R. Arch. Surg. 61 (1950) – 7. *Koncz, J.*, und *Marggraf, W.* · Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 185 (1953). – 8. *Lenggenhager, K* Über die Entstehung, Erkennung und Vermeidung der postoperativen Fernthrombose. Verlag Georg Thieme. Stuttgart 1941. – 9. *Marggraf, W*, und *Hinrichs, K* Bruns' Beitr. klin Chir. 184 (1952). – 10. *Rehn, E.*, und *v. Kaulla.* Zur klinischen Lösung des Thromboembolieproblems Verlag Enke, Stuttgart 1947. – 11. *Rieben, W. K* Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung Verlag Benno Schwabe, Basel 1947. – 12. *Quick, A. J* Proc Soc. exp. Biol (N Y) 42, 788 (1939). – 13. *Schmid, J.* Die Blutgerinnung in Theorie und Praxis Verlag W. Maudrich, Wien 1951. – 14 *Schultze, H E* Arch. exp. Path. Pharmak. 207, 173 (1949). – 15 *de Takats* Surg Gynec. Obstet. 77, 31 (1943). – 16. *Warren, R.*, u. Mitarb.· Arch. Surg. 61 (1950). – 17. *Waugh, T. R*, und *Ruddick, D. W.* Canad med. Ass. J 51, 11 (1944). – 18. *Witte, S*, und *Dirnberger, P.*: Klin. Wschr 31, 598 (1953).

Zusammenfassung. Als Ergebnis dieser bisherigen Untersuchungen läßt sich aussagen, daß neben der Verkürzung der Gerinnungszeiten und der Verschiebung im Bluteiweißspektrum zur grobdispersen Phase nach operativen Eingriffen auch die Anästhesieart einen entscheidenden Einfluß auf die Zusammensetzung der Gerinnungsfaktoren während und nach einer Operation ausüben kann. Insbesondere verursachen solche Anästhesiearten, die eine erhebliche partielle oder totale Sympathikolyse ausüben (also Spinalanästhesien und vegetative Blockaden über mehrere Tage), nicht nur während ihrer Wirkungsdauer, sondern auch weit in den späteren postoperativen Verlauf auswirkend, eine zum Teil manchmal erhebliche Vermehrung körpereig[illegible] In erster Linie ist es das körpereigene Heparin, [illegible] entbunden und in Verbindung mit dem Thro[illegible] Wirkung gelangt.

Résumé. Nos recherches permettent d'établir que, à côté de l'intervention opératoire, le genre d'anesthésie a également une influence sur les facteurs de coagulation. Il s'agit principalement des anesthésies avec sympathicolyse partielle ou totale (rachianesthésie, blocage du système végétatif pendant plusieurs jours) qui provoquent une augmentation des substances antithrombogènes bien longtemps encore après l'opération. C'est en premier lieu l'héparine endogène provenant des «Mastzellen» (héparinocytes) qui, en relation avec le co-inhibiteur de la thrombine, agit comme inhibiteur de la thrombine.

Summary. The results of the examinations show that besides shortening of the clotting time after operations and changes of plasmatic proteins to a coarsely dispersed phase the modification of anesthesia has a decisive influence on the composition of the clotting factors during or after an operation. Above all sympathicolytic (total or partial) agents such as spinal anesthesia or vegetative blocking during several days induce a sometimes very high increase of endogenous antithrombotic substances, not only during application but also in the later postoperative course. Mainly endogenous heparin freed from mast-cells (heparinocytes) in connection with thrombin coinhibitor is acting as a thrombin inhibitor.

Factors Promoting Thrombosis in More Extensive Gynecologic Operations

P. Wetterdal

Womens Clinic at the Sabbatsberg Hospital, Stockholm (Sweden) – Head· Prof. P Wetterdal

Thanks to the pioneering work of *Jorpes*, a diagnosed thrombosis post partum or under a gynecological operation is no longer a problem to doctors in Sweden. When a thrombus or embolus is suspected, the patient is immediately given heparin intravenously. The prothrombin index is determined and dicumarol is administered During the next forty-eight hours, heparin and an appropriate dose of dicumarol are given until the prothrombin index points to a value of about 40, after which no more heparin is administered. The prothrombin index is maintained at approximately that level Treatment of the thrombosis or pulmonary embolism includes the immediate ambulation of the patient who is seated in a chair directly after the first injection of heparin.

By using this treatment, we almost never lose a patient in pulmonary embolism. In the event embolism occurs before any treatment is given, the patient will recover if heparin is injected while she is still alive The exceptions to the favourable results obtained include cases in which thrombosis has occurred in the final stage of a marantic disease, such as cancer or tuberculosis, or where the patient is in a septic or pyemic condition. We first seek to check the infection by determining the bacterial resistance in blood culture to different antibiotics. We make it a point not to give any anticoagulant while the patient is in a pyemic condition until, in favourable cases, we have succeeded in overcoming the pyemia by antibiotics. Not in a single case we have ligated the veins as recommended by several American authors.

Although we have good reason to believe we can control the occurrence of thrombosis or pulmonary embolism, we must proceed with our work of preventing the cause of these complications. We must seek as far as possible to prevent a thrombus from forming The

early rise of the patient after childbirth or operation is a great help in this connection As early as 1928, I learned from *Walthard* in Zürich the importance of early ambulation, which is now applied in most of Sweden. I myself have employed this method for many years, the patients now being required to leave their beds the day after childbirth. All patients who have undergone major gynecological operations leave their beds the day after the operation is performed. Only very few exceptions are made from this general rule. This practice has not caused any disturbance to the patient, and the frequency of thrombosis has been considerably reduced.

In order to minimize the danger of a thrombus forming, especially a pulmonary embolus which could be fatal at the outset, the attending doctor and nurse must be very careful to detect the first symptoms of a thrombosis, and the slightest pain or tenderness in the calves of the patient should promptly call for an injection of heparin.

Certain disorders, however, may increase a patient's disposition for thrombosis, and some operations more frequently give rise to thrombosis than others. Our attention should therefore be further sharpened in such cases I have taken upon myself the task of ascertaining these disorders and the kinds of operations which are most conductive to thrombosis. Of decisive importance in preventing the formation of a thrombus is the presence in the patient of a normal fluid and protein balance both prior to and after the operation.

I shall deal below only with thrombi and emboli occurring after major gynecological operations, such as laparotomies, panhysterectomies by the vaginal route, and operations for prolapse and incontinence of the bladder.

Many authors have stressed that a thrombus often occurs in patients who have previously suffered from thrombosis My own material corroborates that contention. This appears evident from the fact that a recurrence of thrombosis occurred in 46 of a series of 136 patients who had previously had a thrombus, i.e. in 34% of the total. My material also seems to bear out the fact that the inclination towards recurrence of a thrombus is relatively smallest in patients who had their first thrombus in the course of an operation, greater in patients who had their first thrombus during the puerperium, and greatest in those who first had a thrombus in connection with an internal disease.

Th[illegible] plays a very important role. I wish to emphasize part[illegible] disorders which may be determined by physical and [illegible]

An auscultatory examination was made of all patients that had undergone an operation An electrocardiographic examination was performed on most of the 6000 patients who had undergone major operations during the past ten years. Of these 123 got a thrombus. 615 patients were selected at random to serve as controls. The following figures have been compiled by my assistant, *U. Olsson* (table I).

All differences are significant. Pulmonary embolism occurred in 35 (28 5%) of the thrombus cases, of which 7 were fatal (0.12% of major operations). In none of these cases could any signs of a thrombus be detected prior to the fatal pulmonary embolism. Pathological electrocardiograms were found in 36 (40.9%) of the 86 patients who had thrombosis only, while 20 (57%) of the 35 patients who, in addition to thrombosis also had pulmonary embolism, showed pathological electrocardiograms.

The foregoing figures confirm the views given in my paper of 1947 according to which, on the basis of previous material, I found that 22% of 142 thrombosis cases had a heart disease, while only 1.3% had a diseased heart in 480 controls.

From these figures it may be concluded that thrombosis occurs more frequently in patients with auscultatory changes in the heart or with electrocardiographic changes either alone

Table 1

Factors promoting thrombosis in more extensive gynecological operations

	Thromboses		Controls	
	Number	%	Number	%
Auscultatory changes	27	21 ±3.8	49	9 ±1.3
Electrocardiographic changes .	56	45.6±4.5	116	18.9±1.6
Auscultatory or Ecg changes or both	66	53.6±4.5	142	23 ±1.7
Simultaneous auscultatory and Ecg. changes	17	13.8±3.1	23	3.7±0.8
Arrhythmia or heart block . .	29	23.4±3.9	63	10.2±1.2
Ecg. with left axis deviation .	27	22.2±3.8	53	8.6±1.1

or in conjunction with auscultatory findings. Of particular significance are the changes recorded by the Ecg. and the fact that patients with a left axis deviation have a greater tendency for thrombosis.

Many authors maintain that infection plays an important role in the formation of thrombi while others consider this to be of little significance I have compared the highest preoperative temperature in two series, one with thrombosis and the other without. All the recorded values are statistically significant. They show that the thrombosis cases have generally had higher temperature than those who did not have this complication. I found that 41% of the thrombosis cases had a temperature of 39° C. or more while that temperature was recorded in only 4.3% of the patients who did not have thrombosis.

I have made special tabulations regarding these factors, as well as others which I shall mention later. I shall not spend time on a discussion of those tabulations as the findings are on the whole similar and they would thus unnecessarily burden this account.

Infection often influences the sedimentation rate of red blood corpuscles. Prior to operation patients with thrombosis have in most cases a high rate of sedimentation 82.8% of them had a sedimentation rate of more than 20 mm per hour, while only 41% of the controls [illegible]

no statistical differences in the age distribution between the two groups—the cases with and those without thrombosis—if comparisons are made of similar operations. In both

[illegible]

weight classes. My series do not indicate that exceptionally heavy patients have a greater tendency for thrombosis than others.

[illegible] in of [illegible] thers [illegible] r one

or the other of these beliefs I find that at different hæmoglobin values the percentage of cases with and without thrombosis is almost equal.

Some authors have found that high blood pressure is conductive to thrombosis. This contention is not borne out by my material.

Thrombosis is said to be more common among women that have had several pregnancies. I found no significant difference between the two groups in my material when divided into classes ranging from one up to eight deliveries.

In summarizing the experiences gained from my material, I find that neither age, weight, anæmia nor blood pressure play any role in the origin of thrombosis; neither has the number of previous childbirths any importance in this connection.

Certain gynecological operations are especially contributive to thrombosis. It is a common belief that patients operated for cancer, fibroids or prolapses often get thrombosis. I have found in my material that operations for fibroids, prolapses, incontinence of the bladder and chronic salpingitis greatly increase the tendency for thrombosis, while operations for cancer and cystoma do not increase it.

Naturally, the combination of several unfavourable factors, such as heart disease in patients with fibroids, or high temperature in cases of salpingitis, increases the likelihood of thrombosis especially in patients that previously have suffered from thrombosis. Should it be absolutely necessary to operate in such cases, I consider it wise to use a prophylactic anti-thrombus treatment These patients should be treated by early ambulation in the usual manner and, on the third day after the operation, I administer heparin and dicumarol in the same way as described earlier with respect to patients that have shown symptoms of thrombosis. In this way an operation can be performed with less risk to patients who, according to our experience, are greatly inclined towards thrombosis.

In spite of the greatest care and attention, it does happen sometimes—although very rarely—that a patient who has shown no symptoms of any disease is found dead in bed from a fatal pulmonary embolism Such accidents are so rare that I shall not recommend prophylactic anti-thrombus treatment in all operated or delivered patients. That treatment involves a slight risk of extensive bleedings in some patients.

Summary. Extensive clinical experience in major gynecological operations has proved thrombosis to occur firstly in patients who have previously suffered from thrombosis, secondly in patients showing symptoms of heart failure or changes in the electrocardiographic records also in those who only show a left axis deviation, thirdly: Patients suffering from fever or increased sedimentation rate show an enhanced tendency for thrombosis. Patients operated upon for fibroids or uterine prolapses run an especially great risk of acquiring a thrombosis.

I have not, on the other hand, found any increased disposition for thrombosis in patients, who are old, stout, anæmic, who have a high blood-pressure level or who have had several deliveries.

Zusammenfassung. Ausgedehnte klinische Erfahrungen haben gezeigt, daß nach größeren gynäkologischen Eingriffen Thrombosen erstens bei Patientinnen vorkommen, welche bereits früher schon einmal eine Thrombose hatten, zweitens bei Fällen mit kardialen Dekompensationssymptomen oder Ekg.-Veränderungen (eventuell nur ein Linkstyp). Drittens bei Patientinnen mit Fieber oder erhöhter Senkungsgeschwindigkeit. Besonders groß ist die Thrombosegefahr nach Operationen von Myomen oder wegen Prolapsus uteri.

Andererseits habe ich keine größere Veranlagung zu Thrombosen bei älteren, adipösen oder anämischen Patientinnen gefunden sowie solchen mit hohem Blutdruck oder bei Frauen, die mehrere Entbindungen durchgemacht hatten.

Résumé. L'expérience clinique étendue a montré que l'on constate l'apparition de thromboses, après des opérations gynécologiques importantes, premièrement chez des pa- [illegible] déjà souffert de thromboses précédemment, deuxièmement dans des cas [illegible] de la vitesse de sédimentation. Le danger de thromboses est [illegible] opération d'un fibrome ou d'un prolapsus utérin

D'autre part, je n'ai pas trouvé une plus grande tendance aux thromboses chez les patientes plus âgées, adipeuses ou anémiques, de même que chez les hypertendues ou les *grandes multipares.*

Infektiöse Fernthrombose

E. Krieg, Freiburg (Deutschland)

Auf Grund klinisch-praktischer Erfahrungen dürfen wir drei große Gruppen von Thrombosen unterscheiden, bei denen natürlich immer wieder fließende Übergänge vorkommen: *die postoperative, die kreislaufbedingte und die postinfektiose Thrombose.*

Die letztere, die für den Bezirk der Allgemeinpraxis geradezu das Thromboseproblem darstellt, erscheint mir hier einiger Bemerkungen wert. Ich meine damit nicht die ätiologisch durchsichtigere, örtlich fortgeleitete Thrombose und Thrombophlebitis, wie man sie bei Traumen, *beim varikosen Symptomenkomplex oder* in der Nähe von *septischen Herden* und Tumoren sieht, sondern die im Verlauf von Infektionskrankheiten oder bei Herdinfektionen entstehende Fernthrombose in den unteren Extremitäten.

Gerade weil die Frage des Endothels bei der Thrombogenese noch umstritten ist, verdient die mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit ablaufende infektiose Fernthrombose besonderes Interesse.

Es ist anzunehm [illegible]
mehrere Faktoren [illegible]
Schädigung des F[illegible]
derung der Blutst[illegible]
auf dem Faktor Gefäßwand. Der Beginn [illegible]
infolge infektionsbedingter Änderung der Beziehung zwischen Blut und Gefäßwand hat für die Beobachtungen am Krankenbett etwas Bestechendes.

Ich kann über 1200 Fälle von infektiöser Fernthrombose berichten Als Grundleiden war regelmäßig eine Infektionskrankheit oder ein Focus festzustellen. Wichtig erscheint die Tatsache, daß *nicht die stürmische, sondern die mehr chronisch latente oder recidivierende* Infektion wirksam ist, daß also anscheinend eine gewisse Zeitspanne erforderlich ist, um das Venensystem reaktionsbereit zu machen. 65% der Erkrankten waren Frauen. Dem Alter nach lag die höchste Erkrankungsziffer zwischen 45 und 55 Jahren; der jüngste Patient war 16, der älteste 82 Jahre alt Ein besonderer Konstitutionstyp war keineswegs vorherr-

Als Grundkrankheit überwiegt bei weitem der grippale Infekt (422 Fälle). Ihm folgen: Angina (342), Zahngranulome (246), Pneumonie (34), chronische Bronchitis (28), chronische Enterocolitis (25), Polyarthritis (21), Pleuritis (20), Nebenhöhleneiterungen (19), Cystitis (15), Furunkulose (10), Typhus (6), Gesichtsrose (4), Paratyphus (3), Herpes zoster (2), Panaritien (2), Bursitis der Schulter (1).

Unter den fördernden Faktoren spielt die Blutstromverlangsamung, somit auch Bettruhe, die Hauptrolle, natürlich auch örtliche venöse Stauung und der Gesamtzustand des Kreislaufes. Hypertoniker scheinen prädestiniert.

Auch die Ernährungslage als nutritives Allergieproblem spielt hier mit hinein.

Eine fördernde oder geradezu auslösende Rolle kommt dem Vasomotorensystem zu: plötzliches Versagen des Kreislaufes, allgemeine körperliche oder seelische Ermüdung und Erschöpfung, depressive Stimmungslage, Aufregungen, Schreck sowie auch Kälte- und Hitzeeinwirkungen und überdosierte medizinische Bäder. Nicht zuletzt ist hier auch die Wetterfühligkeit zu nennen

Die Therapie der infektiösen Fernthrombose hat zwei Aufgaben: Einmal die Behandlung des Grundleidens und die Vermeidung oder Behebung der möglichen fördernden und auslösenden Faktoren Die seelische Betreuung eines Thrombosekranken gehört in diesen Aufgabenkreis.

Die weitere Aufgabe ist eine möglichst aktive Behandlung der Thrombose und Thrombophlebitis selbst. Dabei ist der Kompressionsverband nach Fischer das erprobte Mittel der Wahl. In der Hand des Geübten ermöglicht er rasches Aufstehen und damit Beseitigung der verhängnisvollen venösen Stase, er lokalisiert den Venenprozeß, verhindert ein Weiterschreiten der Thrombose und sichert erfahrungsgemäß gegen embolische Zwischenfälle, die an sich schon bei der infektiösen Fernthrombose seltener sind.

Er ist indiziert bei Prozessen der tiefen und oberflächlichen Venen des Unterschenkels wie auch der V. saphena magna am Oberschenkel. Seine überzeugende Wirksamkeit macht für diese Fälle die Anwendung von Antikoagulantien überflüssig Nur wenn der seltene Fall eintritt, daß die infektiöse Fernthrombose sich im Gebiet der V. femoralis oder V. ilica manifestiert, dürfen wir auf sie nicht verzichten. Liquemin hat sich hier besonders bewährt.

Zusammenfassung. Hinweis auf die praktische Bedeutung der infektiösen Fernthrombose, die an Hand von 1200 Fällen als besondere Thromboseform geschildert wird. Ihr Wesen besteht darin, daß es fern von Entzündungsherden und ohne lokalen Zusammenhang mit diesen zu Thrombos

die Ursache, Infekt

misch verlaufende,

sam. Neben der Grundkrankheit sind auslösende und fördernde Faktoren von Bedeutung, vor allem venöse Stauung der Beine, aber auch die Ernährungslage, das Vasomotorensystem, der Allgemeinkreislauf, die seelische Verfassung, Erschöpfungszustände, Wetterfühligkeit und die Konstitution. Therapie. Neben der Behandlung des Grundleidens überragende Wirkung des Kompressionsverbandes, gegebenenfalls kombiniert mit Heparin.

Résumé. L'importance pratique de la thrombose infectieuse à distance est décrite comme genre spécial de thrombose (1200 cas) Elle se distingue par le fait qu'elle se développe,

récidivante ou latente. A part l'affection primaire, divers facteurs (congestions ... dans les jambes, alimentation, système vasomoteur, circulation générale, état psychique

surmenage, changements du temps et constitution) ont une importance certaine. Thérapie: Traitement de l'affection fondamentale, bandages compressifs et, le cas échéant, héparine.

Summary. Reference to the practical significance of infectious remote thrombosis described on the basis of 1200 cases as a special form of thrombosis. It is distinguished by remoteness from inflammatory foci and occurrence of thrombosis with vascular involvement independent of these foci. Infectious diseases and foci are the etiological factors; influenza, angina and granuloma are the most important. Relapsing or latent infection and not the acute form is the main cause. In addition to the basic disease, precipitating and promoting factors, especially venous obstructions of the legs, the nutritional state, vasomotor system, general circulation, psychic state, states of exhaustion, sensitivity to climate, and constitution are of importance. Therapy: In addition to treatment of the basic disorder, a compress bandage, combined if required with heparin therapy, produces outstandingly good results.

The in Vivo and in Vitro Effect of Various Antibiotics on Thromboplastin Generation

W. N. Bell and H. G. Alton

Department of Medicine, University of Cambridge (England) – Director: Prof. L. E. Whitby

Up to the present time studies of the effects of the antibiotics on the coagulation mechanism have consisted principally of studies of the clotting time. This has led to confusing and conflicting results. In order to attempt to clarify this situation, we have employed siliconized clotting times, prothrombin consumption tests performed by a one-stage technique and the thromboplastin generation test of *Biggs* and *Douglas*

When various antibiotics are added to the thromboplastin generation test in various concentrations (those employed therapeutically) different patterns of effect become apparent. Aureomycin, chloromycetin and erythromycin reduce thromboplastin generation while terramycin appears to increase it slightly. Penicillin and streptomycin have no apparent effect.

The in vitro effects of these antibiotics on the siliconized clotting time and prothrombin

prothrombin consumption in vivo were found as in vitro

To attempt to explain the site of action of aureomycin and chloromycetin, we turned again to the thromboplastin generation test. When both the pre and post administration sera were diluted 1:10, no difference in thromboplastin generation resulted. However, when the undiluted sera were used, there was a significant decrease in generation in the post serum. This could be completely corrected by normal undiluted serum, but not by undiluted Christmas disease serum. The serum of an untreated hæmophiliac produced more correction than did the normal serum This was shown to be due to an increased level of Christmas factor in the serum.

Because of our special interest in the administration of these antibiotics to people with hypothromboplastinæmic conditions, aureomycin and terramycin were given in 500 mg doses to various disease states. Terramycin produced very slight improvement in all tests in a patient with combined Christmas disease and factor VII deficiency, a hæmophiliac and a thrombocytopenic. Aureomycin produced some aggravation of the test in thrombocytopenia, but markably aggravated the condition of a Christmas disease patient.

In summary it may be said that aureomycin and chloromycetin, to a less extent, reduce thromboplastin generation and prothrombin consumption and increase the clotting time. This apparently is produced by inhibition of the Christmas factor. These effects do not significantly affect the coagulation mechanism in normal people but do produce a possible clinically significant defect in patients who already suffer from an abnormal thromboplastin generation. Terramycin produces a slight hypercoagulability, but the clinical significance of this is doubtful. Penicillin appears to have no significant effect either in normals or in abnormals.

Summary. Due to the conflicting evidence of hypercoagulability ascribed to the antibiotics obtained from effects on the clotting time, various antibiotics were tested for their effect on the thromboplastin generation in vitro in varying concentrations. Although most produced changes in higher concentrations, aureomycin alone was effective at therapeutic concentrations. These findings were correlated with the effect on prothrombin consumption. These in vitro results were compared to the in vivo results obtained in human subjects.

Zusammenfassung. Widersprechende Beobachtungen uber die durch Antibiotica verursachte Hyperkoagulabilitat, insbesondere die Gerinnungszeit betreffend, hat uns dazu geführt, die Wirkung verschiedener Antibiotica in verschiedener Konzentration auf die Thromboplastinentstehung in vitro zu prufen. Wiewohl die meisten in hoherer Konzentration Veranderungen bewirkten,
wirksam Diese Befunde wurden di
verbrauch bestatigt. Diese in vitro
Menschen verglichen.

in vitro à différentes concentrations A concentrations élevées, la plupart des antibiotiques provoquent des troubles de la coagulation Seule l'auréomycine agit déjà aux taux thérapeutiques. Ces résultats ont été confirmés par l'action des antibiotiques sur la consommation de prothrombine. Les auteurs ont aussi comparé les résultats in vitro aux observations faites in vivo chez l'homme.

Einfluß der Antibiotica auf die Spontangerinnungszeit und den Heparintoleranztest des menschlichen Blutes bei normalem Prothrombinspiegel

(Ausstellung)

C. Sartori, München (Deutschland)

Tabelle 1

Spontangerinnungszeit (GZ): Bestimmt mit Venenblut nach der Methode Lee-White, Normalwert 6–8 Min. In Klammern angegeben der Wert bei Bestimmung mit Kapillarblut, Normalwert 5–7 Min. (Einfluß der Gewebskinase!). – Heparintoleranztest (HTT) Bestimmt nach der von Marbet-Winterstein angegebenen Methode mit Citratvollblut, Normalwert für Blut mit 100% Prothrombinkomplex 2 Min. 15 Sek., für Blut mit ca. 20% Prothrombinkomplex 4 Min 30 Sek.

Patient	Alter Jahre	Antibioticum	Blutwerte vor Medikation	Blutwerte nach Medikation	Blutwerte 2 Tage nach Medikation
M. P.	25	Penicillin	GZ – HTT –	4′ (4′) 1′ 50″	6′ (5′ 30″) 2′ 10″
S M	51	Supracillin	7′ 2′ 20″	5′ 2′	8′ 2′ 30″
E. K.	45	Supracillin	– –	3′ 30″ 1′ 40″	6′ 10″ 2′ 15″
B G.	43	Aureomycin Supracillin	– –	4′ (3′ 30″) 1′ 50″	6′ (5′) 2′
K. G.	63	Supracillin	8′ (7′) 2′	3′ (5′) 1′ 50″	7′ (6′ 40″) 1′ 50″
A. P.	54	Supracillin	7′ (6′ 7″) 2′ 15″	3′ (3′) 1′ 30″	6′ (5′ 30″) 2′ 10″
M. O	40	Pulmo 500	6′ (5′ 30″) 2′	4′ (4′) 1′ 40″	5′ 30″ (5′ 30″) 2′ 10″
S. D.	53	Supracillin	6′ (5′ 30″) 2′ 30″	4′ (4′) 1′ 50″	7′ (6′ 30″) 2′ 15″
L. M.	24	Penicillin	9′ (7′ 30″) 3′	5′ (4′ 30″) 2′	8′ (6′) 2′
E. F.	54	Achromycin	8′ (7′) 2′ 40″	7′ (7′) 2′ 20″	7′ 30″ (7′) 2′ 10″
A W	50	Supracillin	7′ (6′ 30″) 2′ 20″	5′ (4′) 1′ 40″	7′ (6′) 2′
A F.	75	Supracillin	10′ (10′) 3′	5′ (5′) 1′ 40″	8′ (7′ 30″) 2′
W. H.	50	Supracillin Pulmo 500	6′ (5′ 30″) 2′	3′ (3′) 1′ 30″	5′ (4′) 2′
G. M	18	Supracillin	7′ (6′) 2′ 15″	4′ (4′) 2′	6′ (5′ 30″) 2′
E K.	48	Supracillin	6′ (6′) 2′ 10″	3′ 30″ (3′) 1′ 50″	4′ (4′) 2′
A. S.	60	Achromycin	8′ (7′) 2′ 30″	5′ (4′ 30″) 1′ 40″	7′ (6′ 30″) 2′ 19″
O E.	19	Supracillin	7′ (6′) 2′ 30″	4′ (4′) 1′ 40″	6′ (5′) 2′

Patient	Alter Jahre	Antibioticum	Blutwerte		
			vor Medikation	während Medikation	2 Tage nach Medikation
W. H.	50	Achromycin Supracillin	GZ – HTT –	3′ (3′ 30″) 1′ 30″	6′ (5′ 30″) 2′
B. B.	48	Penicillin	– –	4′ 50″ 1′ 50″	8′ 2′ 30″
L. M.	24	Penicillin	7′ (6′ 30″) 2′ 20″	4′ (3′ 30″) 1′ 40″	8′ (7′) 2′ 10″
F. Z.	33	Achromycin	– –	5′ (4′ 30″) 2′	5′ (5′) 2′ 10″
C. P.	18	Supracillin	7′ (6′) 2′ 20″	4′ (4′) 1′ 50″	7′ (6′ 30″) 2′ 10″
E. F.	46	Achromycin	– –	4′ (4′) 1′ 40″	8′ (7′ 30″) 2′ 46″
E. M.	51	Supracillin	5′ (4′ 40″) 2′ 10″	4′ (4′) 1′ 50″	6′ (5′ 30″) 2′
H. S.	20	Supracillin	6′ (5′) 2′	6′ (5′ 30″) 2′	7′ (7′) 2′
M. M.	37	Supracillin	5′ (5′) 2′	6′ (5′) 2′ 15″	6′ (5′ 30″) 2′ 15″
A. F.	78	Penicillin	7′ (6′ 30″) 2′ 30″	5′ (4′ 30″) 2′	6′ 30″ (6′) 2′ 40″
E. K.	46	Achromycin	6′ (5′) 2′ 40″	4′ (4′) 2′	
I. H.	28	Supracillin	7′ (6′ 30″) 2′	4′ (3′ 30″) 1′ 30″	8′ (7′) 2′ 30″
M. H.	56	Pulmo 500	7′ (6′) 2′ 15″	5′ (4′ 30″) 2′	6′ (5′) 2′ 20″
A. S.	58	Supracillin	8′ (7′) 2′ 10″	4′ (4′) 2′	7′ (6′ 30″) 2′ 20″
C. L.	40	Achromycin	5′ (4′) 2′ 10″	3′ (3′) 1′ 30″	4′ (4′) 2′
J. W.	55	Aureomycin	– –	4′ (4′) 1′ 40″	7′ (6′ 30″) 2′ 10″
V. D.	59	Aureomycin Pulmo 500	– –	3′ (3′) 1′ 40″	6′ (5′) 2′ 10″
A. D.	25	Supracillin	8′ (7′) 2′ 30″	5′ 30″ (5′) 1′ 50″	
J. K.	48	Penicillin	7′ (6′) 2′ 15″	5′ (4′ 30″) 2′	6′ (5′) 2′
D. F.	60	Supracillin	6′ 30″ (6′) 2′ 10″	7′ (6′) 2′ 15″	7′ (6′ 40″) 2′ 20″
L. A.	32	Supracillin	6′ (5′ 30″) 2′ 20″	4′ (3′ 30″) 1′ 40″	7′ (6′) 2′ 20″
S. G.	38	Penicillin	8′ (7′) 2′	6′ 40″ (6′) 1′ 50″	7′ 30″ (7′) 2′ 20″
G. H.	46	Achromycin	6′ 30″ (5′) 2′	7′ (6′) 2′ 10″	6′ 50″ (6′) 2′ 15″
E. K.	68	Achromycin	7′ (7′) 2′ 15″	7′ (6′ 30″) 2′ 10″	6′ 40″ (6′ 10″) 2′ 20″

Patient	Alter Jahre	Antibioticum	Blutwerte		
			vor Medikation	während Medikation	2 Tage nach Medikation
V. R.	20	Achromycin	GZ 7' (6' 30") HTT 2' 20"	6' 30" (6') 2' 10"	7' 10" (6' 50")
H. W.	44	Doublemycin	6' 2' 10"	3' 30" 1' 30"	6' 20" 2' 20"
E. B.	37	Fortemycin	5' (5') 2'	4' (3' 30") 1' 40"	6' (5' 40") 2' 10"
C. S.	27	Achromycin	8' (7') 2' 30"	7' 30" (7') 2' 30"	7' 30" (6' 30") 2' 20"
M. H	60	Omnacillin	6' (6') 2'	3' (2' 30") 1' 20"	7' (6' 50") 2' 20"
S. B.	54	Fortecillin	6' (5') 2'	2' 10" (2') 1' 10"	5' 40" (5') 2' 10"
V. K.	70	Omnamycin	7' (7' 10") 2' 20"	4' 20" (4') 1' 40"	7' 10" (6' 10") 2' 30"
K. L.	65	Achromycin	5' (5') 2'	5' 30" (6') 2' 05"	6' (6') 2'
W N.	77	Aureomycin	7' 40" 2' 20"	4' 10" 1' 30"	7' 30" 2' 10"
W. H.	37	Doublemycin	6' 40" (6') 2' 10"	3' 30" (3') 1' 20"	7' (6' 50") 2' 30"
S. J.	44	Pulmo 500	7' 40" 2' 20"	6' 1' 50"	7' 30" 2' 10"
S. B.	60	Achromycin	6' (5' 30") 2'	6' (6') 2' 10"	6' 30" (6') 2'
E. T.	60	Omnamycin	8' (7' 40") 2' 30"	5' (6') 1' 50"	7' 40" (7') 2' 20"
B. S.	47	Fortecillin	6' 10" (6') 2' 15"	4' (4' 10") 1' 50"	6' (5') 2' 20"
B W	52	Achromycin	7' 10" (6' 30") 2' 25"	6' 40" (6' 30") 2' 20"	6' 50" (6' 40") 2' 20"
T M.	51	Achromycin	6' (6') 2' 15"	5' 30" (5') 2' 10"	5' 30" (5') 2' 10"
L. S	48	Achromycin	– –	7' (6') 2' 20"	7' (6' 30") 2' 10"
H. T.	26	Supracillin	7' 20" (7') 2' 29"	4' (4') 1' 40"	7' (6' 30") 2' 10"
W. R.	28	Aureomycin	6' (5' 30") 2' 15"	3' 30" (3') 1' 30"	
W N.	77	Terramycin	7' (6' 40") 2' 20"	3' 40" (3') 1' 20"	6' 30" (6') 2' 10"
S N.	67	Fortemycin	9' (8') 3'	5' (4' 30") 2'	7' (7') 2' 20"
C. W	44	Aureomycin	7' 50" (7') 2' 30"	4' 10" (3' 40") 1' 40"	7' 30" (7' 10") 2' 15"
F. M.	61	Achromycin	5' 40" (5') 2'	5' 30" (5') 2' 10"	6' (5' 20") 2' 10"
L. C.	33	Omnacillin	7' 30" (7') 2' 20"	4' 20" (4') 1' 40"	7' 40" (6' 40") 2' 25"

Patient	Alter Jahre	Antibioticum	Blutwerte		
			vor Medikation	während Medikation	2 Tage nach Medikation
S. L.	28	Achromycin	HTT 6′ 40″ (6′ 10″) GZ 2′ 10″	6′ (6′) 2′ 10″	6′ (5′ 30″) 2′ 10″
H. B.	78	Aureomycin	8′ (7′ 30″) 2′ 40″	4′ 20″ (4′) 1′ 30″	7′ 40″ (7′) 2′ 30″
K. M.	49	Achromycin	7′ (6′ 40″) 2′ 20″	7′ 10″ (7′) 2′ 10″	7′ (6′ 30″) 2′ 10″
I. R.	22	Omnamycin	6′ (5′) 2′ 10″	4′ (5′) 1′ 30″	6′ (5′ 30″) 2′ 20″
W. M.	39	Aureomycin	5′ (6′) 2′	3′ (3′ 10″) 1′ 20″	6′ (6′) 2′ 10″
E. A.	21	Fortecillin	7′ (5′ 30″) 2′ 10″	5′ (5′) 1′ 40″	6′ 50″ (6′) 2′ 15″
A B	47	Achromycin	6′ (5′ 30″) 2′ 15″	6′ 20″ (6′) 2′ 15″	6′ 30″ (6′) 2′ 20″
F. D.	31	Supracillin	5′ (4′ 40″) 2′	4′ (4′) 1′ 30″	5′ 40″ (4′ 10″) 2′ 10″
S. Z.	65	Aureomycin	7′ 10″ 2′ 20″	5′ 1′ 30″	7′ 2′ 10″
L. R.	45	Achromycin	6′ (5′ 30″) 2′ 05″	5′ 50″ (5′ 30″) 2′	5′ 50″ (5′ 20″) 2′
H I.	29	Achromycin	6′ 30″ (6′) 2′ 15″	7′ (6′) 2′ 10″	7′ (6′ 40″) 2′ 10″
F. K.	71	Achromycin	7′ (6′ 30″) 2′ 30″	6′ 10″ (6′) 2′ 25″	6′ 40″ (6′ 30″) 2′ 20′
F. K	66	Pulmo 500	8′ (7′) 2′ 30″	4′ (4′) 1′ 30″	7′ 20″ (6′ 40″) 2′ 20″
M. M.	48	Achromycin	7′ 20″ (7′) 2′ 20″	7′ 30″ (7′) 2′ 15″	7′ (6′ 40″) 2′ 15″
K. B.	55	Omnamycin	6′ (5′) 2′ 10″	4′ (4′ 10″) 1′ 40″	6′ (4′ 30″) 2′ 15″
V R	21	Achromycin	7′ 10″ (6′ 30″) 2′ 20″	7′ (6′ 30″) 2′ 30″	6′ 50″ (6′ 20″) 2′ 15″
M. R.	40	Achromycin	8′ (7′ 20″) 2′ 40″	8′ (7′ 40″) 2′ 40″	7′ 50″ (7′ 10″) 2′ 35″
B. H.	28	Penicillin	7′ 10″ (5′ 30″) 2′ 20″	4′ (3′ 40″) 1′ 30″	6′ 50″ (6′) 2′ 15″
E. W.	68	Achromycin	8′ 10″ (7′ 30″) 2′ 40″	7′ 40″ (7′ 30″) 2′ 30″	7′ 50″ (7′ 20″) 2′ 30″
E. S.	29	Achromycin	6′ (5′ 40″) 2′ 10″	6′ 10″ (6′) 2′ 10″	6′ 15″ (5′ 50″) 2′ 20″
T. R.	26	Supracillin	5′ 40″ (5′) 2′	4′ 50″ (4′ 50″) 1′ 40″	6′ (5′ 30″) 2′ 20″
E. B.	30	Pulmo 500	7′ 10″ (6′ 30″) 2′ 20″	5′ (4′ 40″) 1′ 40″	7′ 30″ (7′) 2′ 25″
G. R.	77	Achromycin	7′ 40″ (7′) 2′ 30″	8′ (7′ 20″) 2′ 30″	7′ (7′) 2′ 20″
E. H.	65	Terramycin	7′ 10″ 2′ 20″	5′ 30″ 1′ 50″	6′ 50″ 2′ 15″
H. S.	48	Terramycin	7′ 40″ 2′ 30″	7′ 10″ 2′ 10″	7′ 30″ 2′ 30″

Tabelle 2
Vergleichende Untersuchungen

E. P., 25 Jahre alt, Peritonitis nach Appendektomie

	Normalwerte	5 Tage Supracillin		6 Tage Achromycin	
GZ	6′ 40″	3′ 50″	3′ 40″	5′ 50″	6′ 50″
HTT	2′ 10″	1′ 20″	1′ 25″	2′	2′ 30″

K. K., 71 Jahre alt, Anus praeter wegen inoperablen Rectumkarzinoms, Pneumonie und Wundinfektion

	Normalwerte	5 Tage Supracillin		8 Tage Achromycin	
GZ	7′ 20″	4′ 10″	4′	7′	6′ 50″
HTT	2′ 30″	1′ 40″	1′ 30″	2′ 10″	2′ 10″

E. W., 48 Jahre alt, Cholecystektomie, Sekundärheilung

	Normalwerte	4 Tage Omnamycin	6 Tage Achromycin		5 Tage Supracillin
GZ	6′ 40″	3′ 40″	6′ 30″	7′	4′ 10″
HTT	2′ 10″	1′ 30″	2′	2′ 20″	1′ 40″

F. Sch., 67 Jahre alt, Zustand nach Operation eines Strangileus

	5 Tage Achromycin		5 Tage Supracillin		Normalw.
GZ	6′ 40″	7′	5′ 10″	5′	7′
HTT	2′ 15″	2′ 20″	1′ 50″	1′ 40″	2′ 30″

Klinische Fälle

1. Christine W., 63jährig, am 7. Mai 1954 Oberschenkelnagelung rechts.

Datum (Mai)	7.	8	9.	10.	11	12.	13	14	15.	16.	17.	18.	19.
Marcumar (mg)	–	18	9	–	–	1,5	1,5	1,5	4,5	3	–	–	–
Antibioticum					Achromycin			Penicillin					
				1 g	1 g	1 g	1 g	je 500 000 E.					
Quick-Wert (%)		90		13					27		10		20
Heparintoleranztest		2′20″		7′					3′40″		8′		4′50″
Spontangerinnungszeit		6′		18′					10′40″		über 20′		20′

2. Margot Sch., 36jährig, am 17. Mai 1954 Cholecystektomie

Datum (Mai/Juni)	21.	22	23	24.	25.	26	27	28	29	30.	31	1.	6.
Marcumar (mg)	15	9	–	–	–	1,5	1,5	–	1,5	–	1,5	–	–
Antibioticum	Supracillin												
	1 O P	1 O P											
Quick-Wert (%)	90		10		20				17				18
Heparintoleranztest	1′50″		4′10″		4′30″				5′				4′40″
Spontangerinnungszeit	4′20″		17′		19′				20′				19′

3. Josef B., 68jährig, am 29. April 1954 Herniotomie.

Datum (April/Mai)	29.	30.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
Marcumar (mg)	–	18	9	–	–	1,5	1,5	–	–	–	–
Antibioticum		Supracillin									
		1 O.P.	1 O.P.	1 O.P.	1 O.P.						
Quick-Wert (%)		90		15			16			20	
Heparintoleranztest		1'30"		4'10"			6'			4'	
Spontangerinnungszeit		3'30"		19'			27'				

4. Anton Sch., 32jährig, am 20. April 1954 Herniotomie.

Datum (April)	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.
Marcumar (mg)		18	9	–	1,5	–	–	–	1,5
Antibioticum				Supracillin					
			1 O.P.	1 O.P.	1 O.P.	1 O.P.			
Quick-Wert (%)		100		13		12			21
Heparintoleranztest		2'15"		4'		4'			5'
Spontangerinnungszeit		6'		17'		18'			23'

5. Margarethe H., 58jährig, Cholecystitis, Thrombose im linken Oberschenkel.

Datum (März/April)	22	23	24.	25.	26	27.	28.	29.	30.	31.	1	2.	3.	4.
Marcumar (mg)	18	9	1,5	–	1,5	1,5	1,5	3	1,5	3	1,5	3	–	–
Antibioticum	Aureomycin										Supracillin je 1 O.P.			
	1 g	1 g	1 g											
Quick-Wert (%)	100		13			20		23		20		24		31
Heparintoleranztest	1'50"		4'			4'		4'		4'		2'30"		2'30"
Spontangerinnungszeit	3'40"		16'			15'				17'		10'		9'

6. Hans L., 15jährig, am 25. März 1954 Oberschenkelnagelung links

Datum (März/April)	25.	26	27.	28.	29.	30.	31.	1.	2.	3.	4.	5.
Marcumar (mg)	18	9	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1,5
Antibioticum	täglich 500 000 E. Penicillin											
Quick-Wert (%)	100		10		10		10		12			25
Heparintoleranztest	1'30"		4'		4'		6'		7'			4'30"
Spontangerinnungszeit	3'40"		14'				25'		26'			

7. Käthe W., 44 Jahre alt, am 1. April 1954 Oberschenkelnagelung rechts.

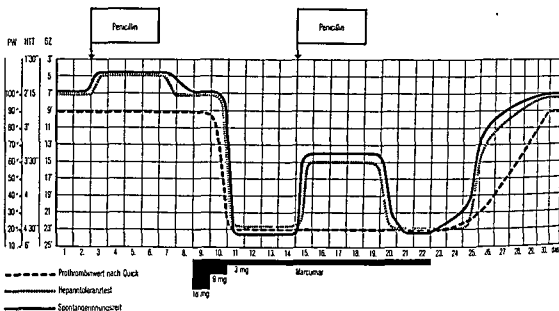
Datum (April) . . .	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.
Marcumar (mg) . .	18	9	–	1,5	–	–	–	1,5	–	3	1,5
Antibioticum . . .	Penicillin tägl. 400000 E										
Quick-Wert (%) . .	90		15		11					29	
Heparintoleranztest	1'55"		3'15"		6'30"					5'	
Spontangerinnungszeit	4'30"		12'		25'						

8. Vitus D., 59jährig, am 31. März 1954 Appendektomie. Postoperative Behandlung bis zum 8. April 1954 mit 4 O.P. Supracillin und 4 g Aureomycin. Am 8. April Lungeninfarkt. Weitere Antibiotica laut Tabelle. Sofort nach dem Infarkt 2mal 2 Ampullen Thrombocid i. v.

Datum (April) .	9.	10.	11.	12	13	14.	15.	16.	17.	18.
Marcumar (mg) .	12	6	–	1,5	–	1,5	–	1,5	1,5	–
Antibioticum . .	Aureomycin									
	1 g	1 g	1 g							
	Pulmo 500									
	1 O.P.	1 O.P.	1 O.P.	1 O.P.	1 O.P.					
Quick-Wert (%) .	50			14			14		27	
Heparintoleranztest	2'10"			3'20"			5'		4'	
Spontangerinnungszeit . .	6'			10'			25'			

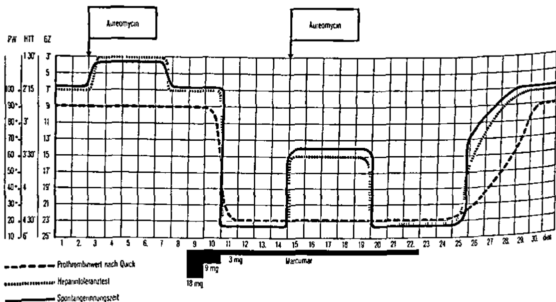
9. Ludwig Sch., 48jährig, am 14. April 1954 Herniotomie, am 16. April Lungeninfarkt.

Datum (April)	14.	15	16	17.	18	19	20.	21.	22.	23.
Marcumar (mg)	–	18	9	–	–	1,5	1,5	–	–	1,5
Antibioticum				Pulmo 500						
				1 O.P.	1 O.P.	1 O.P.	1 O.P.	1 O.P.		
Quick-Wert (%) .		100		12		16		11		12
Heparintoleranztest		2'10"		7'		4'		4'		7'
Spontangerinnungszeit		7'		25'		16'		16'		über 19'



Penicilin
Penicilin
PW
HTT
GZ
3 mg
9 mg
18 mg
Marcumar
Prothrombinwert nach Quick
Heparintoleranztest
Spontangerinnungszeit

Abb 1



Aureomycin
Aureomycin
PW
HTT
GZ
3 mg
9 mg
18 mg
Marcumar
Prothrombinwert nach Quick
Heparintoleranztest
Spontangerinnungszeit

Abb. 2.

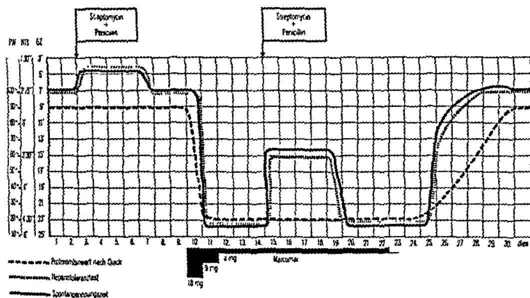

Streptomycin
+
Penicillin
Streptomycin
+
Penicillin
PW
HTT
GZ
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 dies
Prothrombinwert nach Quick
Heparintoleranztest
Spontangerinnungszeit
4 mg
9 mg
18 mg
Marcumar

Abb 3

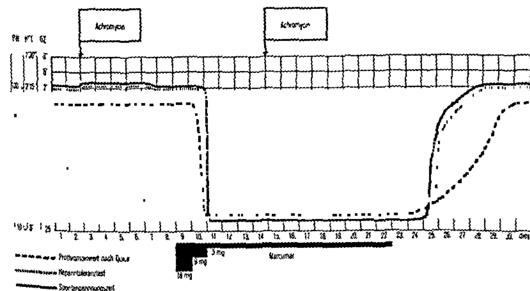

Achromycin
Achromycin
PW
HTT
GZ
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 dies
Prothrombinwert nach Quick
Heparintoleranztest
Spontangerinnungszeit
5 mg
9 mg
18 mg
Marcumar

Abb 4.

celui des autres antibiotiques ... dans ce domaine est beaucoup moins net qu

an ... normal or by marcoumar decreased prothrombin level is shown. Penicillin, aureomycin and combined preparations of penicillin and streptomycin are definitely shortening the spontaneous clotting time and the heparin tolerance test without influencing the prothrombin level. Is the prothrombin level decreased, the mentioned two tests reveal a relative "hypercoagulæmia" during antibiotic therapy. The effect of achromycin is clearly less pronounced than of the other antibiotics.

Thrombose und Allergie

W. Lutz

Obwohl Thrombose und Embolie nicht zum typischen Bild der allergischen oder anaphylaktischen Reaktion gehören und bei allergischen Krankheiten nicht häufiger auftreten als bei andern pathologischen Prozessen, ist es sicher richtig, daß bei einer umfassenden Behandlung des Problems der Thrombose und der Embolie auch die Moglichkeit der allergischen Antigen-Antikorper-Reaktion als deren Ursache diskutiert wird; denn es ist seit vielen Jahren bekannt, daß Gerinnungsstorungen im Blut zum Bild des anaphylaktischen Schocks gehoren (1).

... hervorgerufen ...

... gefunden worden (2).

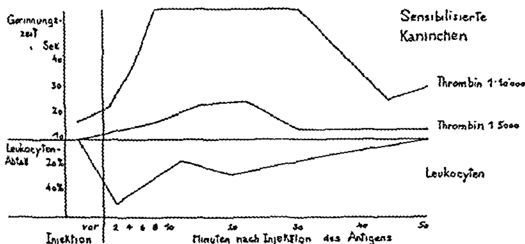


Abb. 1.

Das Zustandekommen der verschiedenen Symptome des anaphylaktischen Schockes müssen wir uns auf Grund der am besten fundierten Ergebnisse der experimentellen Anaphylaxieforschung so vorstellen, daß beim Zusammentritt des Antigens mit dem in den Zellwänden vorhandenen spezifischen Antikorper Durchlässigkeitsänderungen in den Zellgrenzflächen entstehen, wodurch eine Ausschwemmung verschiedener in den Zellen der Schockorgane gespeicherter Stoffe erfolgt, in erster Linie von Histamin und Acetylcholin, deren Anwesenheit in den Zellen zum Teil auf chemischem, zum Teil auf biologischem Wege nachgewiesen worden ist (3). Man muß nun annehmen, daß auch ein Stoff mit Antithrombinwirkung freigesetzt wird, der die Storung der Blutgerinnung bedingt. Um welche Substanz es sich bei diesem Antithrombin handelt, soll hier nicht untersucht werden, es würde den Rahmen dieser Arbeit uberschreiten (4).

Es soll nun im folgenden das Problem der allergisch bedingten Gerinnungsstörungen von zwei Gesichtspunkten aus behandelt werden:

1. Vom Standpunkt der experimentellen Allergieforschung aus stellt sich die Frage, ob mit Hilfe der Bestimmung der Gerinnungsstörungen bei Versuchstieren der Ablauf anaphylaktischer und allergischer Erscheinungen objektiv erfaßt werden kann.

Da die bisher ublichen Methoden isolierte Organe verwenden oder am Gesamttier komplizierte Versuchsanordnungen erfordern, sind wiederholte Versuche am gleichen Tier mit ihnen meist nicht durchfuhrbar. Demgegenuber benotigen die Methoden der Bestimmung der Gerinnungsfaktoren sehr wenig Blut und können deshalb beliebig oft wiederholt werden.

2. Vom klinischen Standpunkt aus stellt sich das Problem, ob die experimentell gefundenen Gerinnungsstorungen fur die Genese der Thrombose eine Bedeutung haben.

1. *Experimentelle Untersuchungen*

Als Versuchstiere wurden Kaninchen und Meerschweinchen verwendet. Sie wurden in üblicher Weise durch subcutane Injektion von Eiklar oder Serum sensibilisiert und der Schock durch intravenose Injektion des entsprechenden Antigens beim Kaninchen oder durch intrakardiale Injektion beim Meerschweinchen ausgelost.

Das zur Untersuchung benotigte Blut wurde mittels Herzpunktion gewonnen.

Der Antithrombingehalt wurde mittels folgender Methode bestimmt. Das Blut wird mit Natriumoxalat im Verhältnis 1:10 versetzt und das Plasma abzentrifugiert. Zu 0,2 cm³ des Plasmas wird 0,1 cm³ einer Thrombinlosung (Thrombin Roche) in der Konzentration 1:5000 und 1:10 000 zugesetzt und die Gerinnungszeit bei 37° C bestimmt.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind folgende:

1. Beim Kaninchen steigt der Antithrombingehalt des Blutes im Anschluß an die Antigeninjektion rasch an und erreicht nach 10–15 Minuten den Höhepunkt, nach 30–45 Minuten fällt er wieder zur Norm ab. Die dabei auftretende Menge Antithrombin entspricht mindestens 20 mg/kg Heparin i.v. injiziert. Gleichzeitig verändert sich der Leukocytengehalt des peripheren Blutes. Die Bedeutung dieses Phänomens wurde in einer früheren Arbeit diskutiert (5) (Abb. 1. Durchschnittswerte von 30 Versuchstieren).

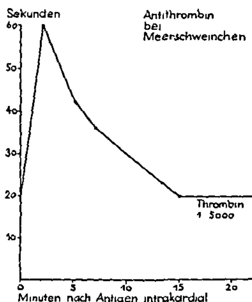


Abb. 2.

2. [illegible] voller und meist [illegible]

3. [illegible] zeigt sich darin, daß die Antithrombinvermehrung ausbleibt, wenn kurze Zeit nach dem Schock nochmals Antigen injiziert wird (Abb 3).

Tabelle 1

Die Zahlen 0–3 bezeichnen die Menge des Antithrombins und die Intensität des Schockes der Tiere.

	Antithrombin-Gerinnungszeit Thrombin 1 5000	Antithrombin-Gerinnungszeit Thrombin 1 10 000	Schock
0	unter 15 Sek.	unter 25 Sek.	keine Zeichen
1	unter 20 Sek.	unter 60 Sek	leichte Zeichen
2	unter 25 Sek.	uber 60 Sek.	schwere Zeichen
3	uber 25 Sek.	uber 60 Sek.	todlich

4. Die Desensibilisierung ist oft nicht von Dauer. Bei einzelnen Tieren läßt sich immer wieder eine Antithrombinvermehrung nachweisen, die von einer kurzdauernden Desensibilisierung gefolgt ist (Abb 4) In andern Fällen ist die Desensibilisierung definitiv (Abb. 5) [illegible]

5. Protam[illegible] nen und die [illegible] Bedingungen [illegible]

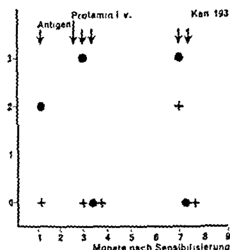


Abb. 3.

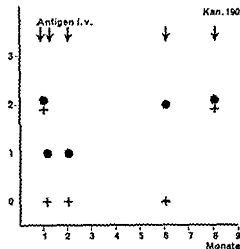


Abb. 4.

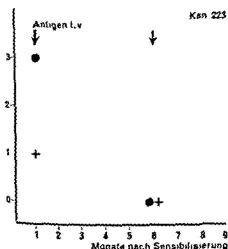


Abb. 5

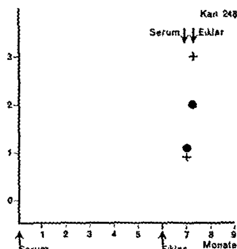


Abb. 6.

Abb. 3–6 ● = Antithrombinmenge, ✚ = Intensität des Schocks.

Irgapyrin, Antihistaminica und Lokalanaesthetica, hemmen das Erscheinen des Antithrombins nicht

6. Bei Sensibilisierung gegen zwei verschiedene Antigene kann nach Injektion jedes der beiden Antigene in kurzen Abständen nacheinander beide Male das Erscheinen von Antithrombin nachgewiesen werden (Abb 6).

7 Es besteht keine Parallelität zwischen der Stärke des anaphylaktischen Schockes und der Menge des Antithrombins Dies ist verständlich, da die meisten manifesten Symptome des Schockes durch Histamin und Acetylcholin und nicht durch Antithrombin verursacht werden.

Diese Befunde können zusammengefaßt so interpretiert werden, daß die Bestimmung des Antithrombingehaltes im Blut nach Injektion des spezifischen Antigens bei sensibilisierten Tieren dazu benutzt werden kann, um über den Sensibilisierungszustand eines Versuchs-

tieres Aufschluß zu erhalten. Da dazu sehr wenig Blut benötigt wird eignet sich diese Methode speziell zu [illegible] erden sollen und wo kein [illegible]

2. Klinische Untersuchungen

Zur Beantwortung der Frage, ob sich beim Menschen den Befunden beim Versuchstier analoge Verhältnisse finden lassen, haben wir bei 200 Patienten mit verschiedenen dermatologischen Affektionen den Antithrombintiter bestimmt. 5 davon zeigten einen erhöhten Titer. Bei diesen Patienten handelte es sich um generalisierte Arzneimittelallergien, die sich nach Penicillin- und Streptomycininjektionen in Form von Urticaria zum Teil mit einer hämorrhagischen Komponente manifestierten. In diesen Fallen ließ sich also tatsächlich ein den im Tierversuch gefundenen Verhältnissen analoges Verhalten des menschlichen Organismus feststellen.

Damit stellt sich nun das Problem, ob es auch eine durch allergische Vorgänge bedingte Thrombose gibt Theoretisch ist zu erwarten, daß sich als Reaktion auf eine vermehrte Antithrombinbildung eine Vermehrung der die Gerinnung beschleunigenden Faktoren findet, analog den Erfahrungen, die bei ungenügend dosierter Therapie mit Antikoagulantien gemacht werden.

Es ist uns nun bisher noch nicht gelungen, sicher erniedrigte Antithrombinwerte im Verlauf von Arzneimittelallergien oder bei andern Prozessen nachzuweisen, doch konnten wir klinisch 2 Fälle von Thrombosebildung bei Arzneimittelüberempfindlichkeit beobachten. Im ersten Fall handelte es sich um eine Patientin, die regelmäßig nach Einnahme eines Sulfonamids Thrombosen der oberflächlichen Beinvenen zeigte, im zweiten Fall um einen [illegible] Thrombose-

Wir möchten nun nicht entscheiden, auf welchem Mechanismus die Entstehung dieser Thrombosen beruht, ob es sich dabei tatsächlich um Folgen von Blutgerinnungsstorungen analog den Verhältnissen im Tierversuch, oder um eine Reaktion des im Blute befindlichen Antigens mit dem in der Venenwand fixierten Antikörper handelt (6) Jedenfalls bleibt aber die Tatsache bestehen, daß in der Genese der Thrombose auch die Möglichkeit einer allergischen Reaktion berücksichtigt werden muß.

1. *Jaques* und *Waters* J. Physiol. 99, 454 (1941). – 2 *Storck* Dermatologica (Basel) 102, 197 (1951). – 3. *Schuppli* Dermatologica (Basel) 96, 73 (1948). – 4. *Volkert* Acta physiol scand. 5, Suppl. XV (1942). – 5. *Schuppli*: I. internat. Allergiekongreß Karger, Basel 1952, S. 744. – 6 *Naide* Arch. intern Med 80, 388 (1947).

Zusammenfassung. Es wird im Tierexperiment ge[illegible] spezifischen Antigens beim sensibilisierten Tier im Bl[illegible] gehaltes findet. Auch bei verschiedenen allergischen [illegible] Blut ein erhöhter Antithrombingehalt finden Ob eine reaktiv erfolgende Vermehrung der gerinnungsfördernden Faktoren fur die beiden Falle von Thrombosen bei Arzneimittelüberempfindlichkeit, die beobachtet werden konnten, verantwortlich ist, oder ob eine andere Pathogenese zugrunde liegt, bleibt eine Frage, die zur Zeit noch nicht beantwortet werden kann.

Ré[illegible]
d'ani[illegible]
de ch[illegible]

généralisée, il a observé une augmentation du titre d'antithrombine. Il n'est pas exclu que cette augmentation d'antithrombine provoque, par réaction, une augmentation de la coagulabilité. C'est ainsi qu'on a pu observer 2 cas où un certain médicament pouvait provoquer régulièrement des thromboses.

Summary. An increase of antithrombin after injection of a specific antigen in sensibilized animals is experimentally demonstrated. An increase of antithrombin was also found in human subjects suffering from various allergic affections. 2 cases of thrombosis in hypersensibility to drugs have been observed. It is not possible to decide, whether in these 2 cases a reactive increase of clotting factors has occurred or whether they are due to another pathogenesis.

Diskussion

F. Schedel (Deutschland): Von dem Gedanken ausgehend, daß es bei der Embolie zu allergischen Reaktionen kommt, haben wir im Tierversuch den Einfluß des Vitamin P auf die Kreislaufreaktionen bei einer künstlichen Embolisierung studiert. Während es dabei nach Einlassung der Embolie in eine freigelegte V. femoralis beim Hund zu einem plötzlichen starken Blutdruckanstieg mit Abfall der O_2-Sättigung kam, wurde diese Reaktion weitgehend unterdrückt, wenn man mit dem Embolus oder kurz nach dem Einlassen desselben Rutin verabreichte.

Die Frage ist dabei, ob es sich bei diesen Versuchen um eine echte Beeinflussung allergischer Reaktionen durch das verwandte Rutin oder um eine Veränderung der Ansprechbarkeit des Gefäßsystems auf anderer Grundlage handelt.

Wir hatten jedenfalls im Tierversuch den Eindruck, daß ohne Rutin sicher tödliche Embolien bei Verabreichung von Vitamin P einen günstigeren Verlauf haben.

Réactions allergiques des vaisseaux mésentériques du lapin

(Film)

J. Hugues et J. Lecomte, Liège (Belgique)

Résumé. Le film détaille la technique permettant d'observer sur le mésentère du lapin la formation de micro-thrombi et leur éventuelle embolisation, au cours de phénomènes allergiques locaux ou d'une application locale de thrombine.

Summary. The picture is demonstrating a technique, allowing the observation of formation and eventual embolization of micro-thrombi in a rabbit's mesenterium, after local application of heparin or during manifestation of local allergic phenomena.

Zusammenfassung. Der Film demonstriert ein Verfahren, das die Beobachtung der Bildung von Mikrothromben bei lokalen allergischen Vorgängen oder örtlicher Anwendung von Thrombin bzw. ihre eventuelle Verschleppung als Emboli am Kaninchenmesenterium ermöglicht.

Über die Bedeutung des Trinkwassers in seiner Einflußnahme auf den Mineralstoffwechsel und das Auftreten der Thrombose

E. Rehn

Städtisches Krankenhaus Ettenheim (Deutschland) – Chefarzt: Prof. E. Rehn

Von den Umweltfaktoren, welche in ständiger Einwirkung und dadurch summierend Einfluß auf den menschlichen Organismus gewinnen, spielt das Trink- und Konsumwasser eine zwar wenig beachtete, aber sehr bedeutsame Rolle.

Da nun von dem Konsumwasser im banalen Sinn die Rede sein soll, so unterscheidet sich unser Problem zwar grundsätzlich von dem wohlbekannten und gut durchforschten Gebiet der Heilwässer, aber wir werden doch sehen, wie dieses Wasser, welches zur tagtäglichen Nahrung des menschlichen Organismus gehört, eben dadurch Einfluß auf lebenswichtige Steuerungseinrichtungen und Regulationen des Organismus und somit auch auf Richtung und Ablauf von Störungen der Lebensfunktionen gewinnen kann.

Auf der anderen Seite aber hat sich als sicher herausgestellt, daß die Fixierung einer bestimmten Reaktionslage im Organismus geeigneten Schutz gegen das Eintreten unvorhergesehener Komplikationen im Krankheitsverlauf gewähren kann. Insofern dürfte auch dem gewöhnlichen Konsumwasser von besonderer chemischer Zusammensetzung ein therapeutischer Effekt nicht abzusprechen sein. *Ich habe diese Wirkung des Ettenheimer Trinkwassers auf die Zusammensetzung des Mineralhaushaltes und über diese auf die Thromboembolie feststellen können.*

Die Vorgänge der Blutgerinnung und die Fähigkeit des Organismus, diese physiologisch zu zügeln, beruhen nach heute geltender Ansicht auf der Wirkung physikalischer und chemischer Faktoren. Daneben sind als dritter Faktor neurovegetative und innersekretorische Komponenten von ausschlaggebender Bedeutung, und zwar nicht nur für die Gerinnung, sondern vor allem für ihre pathologische Form, nämlich die Thromboembolie.

Da es sich gezeigt hat, daß Nebennierenrinde und Epithelkörperchen den für die Gerinnungsvorgänge verantwortlichen Blutchemismus weitgehend lenken, und zwar nicht nur [illegible]

Zusammenfassung. Physikalische und chemische Faktoren sowie eine neurovegetative und innersekretorische Komponente sind von ausschlaggebender Bedeutung für die Vorgänge der Gerinnung und Thromboembolie. Es hat sich gezeigt, daß die Nebennierenrinde und die Epithelkörperchen den Blute [illegible] zentrale Impulse (Kalküberschuß + [illegible] Lage gesetzt werden. Dies bedeutet na[illegible] Emboliepropylaxe.

Résumé. L'observation clinique, appuyée par des essais de laboratoire, a montré, qu'en dehors des facteurs physiques et chimiques, un facteur neurovégétatif et hormonal jouait

un rôle important dans le processus de la coagulation et de la thromboembolie. Il s'est révélé que les cortico-surrénales et les parathyroïdes continuant à régulariser le chimisme sanguin, sont stimulées par des impulsions centrales (excès de chaux + iode) et périphériques (métabolisme minéral). Ceci signifie, d'après les expériences à Ettenheim, qu'il existe une prophylaxie physiologique de l'embolie

Summary. Clinical investigations, supported by laboratory tests, have indicated that for the clotting process and for thromboembolism a neurovegetative and a hormonal component are of a fundamental significance—as well as physical and chemical factors. It has been found that the adrenal cortex and the parathyroid glands regulate, to a large extent, the chemical composition of the blood. They are stimulated by central impulses (excess of calcium carbonate + iodine) and from the periphery (mineral metabolism). This means—according to the experiences at Ettenheim —a physiological prophylaxis of embolism.

Über die postoperative Steuerung der Blutgerinnung und die Möglichkeit, Entgleisungen zu verhindern

E. Rehn

Städtisches Krankenhaus Ettenheim (Deutschland) - Prof. E. Rehn

Der chemische Ablauf der Gerinnung ist bis in alle Einzelheiten verfolgt. Ihre krankhaften Entgleisungen, die Blutung und Thrombose, werden nach *Jurgens* durch Dysfunktion der gleichen Faktoren verursacht Darauf baut sich die kausale Therapie mit pharmakologischen Substanzen auf. Ihre gelegentlichen unerklarlichen Mißerfolge deuten auf einen bisher ubersehenen Faktor hin. Ich erblicke ihn in der ubergeordneten Steuerung der Gerinnungschemie, welche in ihrer Kompliziertheit ohne eine solche nicht storungsfrei ablaufen kann

Ließe sich ein solcher Mechanismus auffinden, so mußte es moglich sein, die letzten Fehlleitungen zu beseitigen und so zu einem Embolieschutz zu kommen Als Chirurg gehe ich von postoperativen Vorgängen aus und zerlege die Wirkung des Operationstraumas in zwei Phasen

Die erste Phase, der eigentliche Stress, ist vegetativ hormonal und wird uber Zwischenhirn und Hypophyse auf die Nebenniere geleitet *Kohler*, *Weissbecker* und andere Autoren fanden im Antagonismus des ACTH und Cortison gegenuber dem Heparin Beziehungen zur Blutgerinnung. Auch die hochgradige Labilitat der letzteren (*Kluser*) auf Dauergaben von ACTH gehort hierher. Einbeziehung des Calciumspiegels im Serum fuhrte uns hier weiter.

Die zweite Phase ist Folge der operativen Gewebsläsion mit Zerfall von Zellen und aus diesen entstehenden toxischen Eiweißzerfallsprodukten. Sie entspricht einer postoperativen, 8–10 Tage anhaltenden vegetativen Labilitat und wird von mir als allergisch-hyperergischer Zustand bezeichnet Stoßen auf diese Hyperergie exogene oder endogene Reize – auch der meteorologische Stress gehort hierher – so sind krankhafte Komplikationen und unter diesen auch die Thromboembolie die Folge.

Ettenheim ist ein Landstädtchen, etwa 35 *km* nordlich von Freiburg i Br. Hier wie dort lebt ein alemannisches Volk im gleichen Milieu, auch atmospharisch gesehen. Freiburg ist stark von Embolie

heimgesucht, in Ettenheim besteht ein ortlicher weitgehender Embolieschutz. Unter 1200 stationär Kranken mit 770 chirurgischen Eingriffen und 126 Geburten findet ein unbedeutender Lungeninfarkt nach Blasenfistel bei einem dekompensierten Prostatiker durch seine schwere Nephritis seine Erklärung.

Als ersten wirksamen Faktor des Embolieschutzes glaubten wir den Kalkgehalt des Trink- und Konsumwassers betrachten zu sollen, der in Ettenheim als Calciumcarbonat sehr hoch ist.

Der Calciumhaushalt ist das Kernstuck des ganzen Problems geblieben, wenn es sich auch später herausstellte, daß zu seiner postoperativen Stabilität noch ein zweiter und zwar zentraler Impuls gehort. Das im harten Wasser reichliche Magnesium hat diese Erwartungen nur zum Teil erfüllt. Magnesium dient vermehrtem Calciumansatz, soll eine Reizwirkung auf die Nebenschilddrüse besitzen und kann unter Umständen als Bittersalz durch Bluteindickung infolge profuser Durchfälle den Calciumspiegel erhohen. Doch besitzt es peroral nur indireken Einfluß auf die Blutgerinnung

ka

sic

Ettenheim in die Luft gequalmt und gelangt durch Einatmen und Nahrung in den Organismus. In den Ruckständen der Verbrennung fanden sich 0,14 mg Jodid-Ion bezogen auf 1 g des loslichen Anteils.

Dadurch bewirkt das Jod in Ettenheim und Umgebung eine alltägliche Grundumsatzsteigerung und schwere Thyreotoxikosen bei Strumen, welche sich auf Plummern verschlechtern und in der Mehrzahl auf Schilddrusenberuhigung nicht ansprechen

Somit steht Ettenheim mit seinen Kranken unter vermehrtem Jodeinfluß und damit eroffnet sich die zweite Perspektive.

Walters an der Mayo-Klinik hat bekanntlich als erster uber Embolieschutz durch Thyroxin berichtet. *Fründ* bestätigte 1929 die *Walters*schen Erfahrungen. Andere Nachuntersucher fanden trotz Grundumsatzsteigerung durch Thyroxin todliche Embolien und verneinten den Embolieschutz durch Jod im Alleingang.

Da bekanntlich Calcium und Jod mit Vitamin D eine Funktionsgruppe bilden, schien mir eine synergistische Wirkung der ersten beiden Faktoren für das Ettenheimer Problem wahrscheinlich. Dafür sprach auch, daß der Nobelpreisträger *Loewi* bei seinen bekannten Herzversuchen die Empfindlichkeit der sympathischen Apparate für das sympathische Phar-

Jodbindung im Gewebe vor einer jahreszeitlichen Bilanz nichts gesagt werden kann. Die Konstanz des Blutjodspiegels wird durch thyreogene Induktion von den innersekretorischen Drüsen erhalten. Danach sensibilisiert Jod außer der Nebenniere auch die Nebenschilddrusen, was, wie erwähnt, aus seiner Beeinflussung des Calciumhaushaltes hervorgeht. Die Nebenschilddrüsen regulieren mit Vitamin D und mit Hilfe der Nieren den Calciumhaushalt im Sinne einer stabilen sympathischen Reaktionslage. Dies beweist einerseits den Synergismus zwischen Jod und Kalküberschuß, da jede Substanz fur sich allein den Embolieschutz vermissen laßt und das Ettenheimer Milieu einer betonten Sympathikotonie im Sinn der *Hoff*schen innersekretorischen Stellung entspricht. Andererseits treten die Nebenschilddrüsen und ihre Funktionsleistung als ausschlaggebend für die Steuerung der Blutgerinnung und damit auch fur die Thromboembolie in den Vordergrund

Die Thromboembolie ist ein vagotonischer Zustand und somit durch Hypocalcämie gekennzeichnet. Die Gegenreaktion ist sympathikotonisch und damit durch Hyper- oder Eucalcämie charakterisiert. Zum Verständnis ist auf die beiden skizzierten *postoperativen Phasen* zurückzukommen.

Der Calciumabsturz in der ersten Phase ist bekannt, ebenso der Kaliumanstieg. Diese Hypocalcämie wird durch die Nebenschilddrüsen aufgefangen und kompensiert.

Wichtiger ist die zweite Phase. Den Nebenschilddrüsen wird eine entgiftende Funktion zugeschrieben. Somit finden an ihnen die postoperativen Toxine, für welche die *Baron*sche Toxizitätsskala der Gewebe und Organe gilt, einen Angriffspunkt. Latente Labilität infolge Krankheit, Konstitution oder Mehrbelastung der Nebenschilddrüsen können so zur Dysfunktion führen und damit vermehrten Abbau im Kohlenhydrat-Eiweiß-Kalk-Stoffwechsel nach sich ziehen. Damit aber wird die postoperativ so bedeutungsvolle Stabilität des Calciumhaushaltes durchbrochen, während aktivierte und leistungsfähige Nebenschilddrüsen der intra- und postoperativen Mehrbelastung gewachsen sind. Dies bedeutet Emboliesehutz; er besteht, solange eine betont sympathische Reaktionslage des Vegetativum die Steuerung der Blutgerinnung beherrscht.

Unter diesen Vorzeichen kann der bisher *gefürchtete* Anstieg des Prothrombinspiegels seine Bedeutung verlieren, wenn ihm in elastischem Gegenspiel von Hypercalcämie die zwangsläufige Hypoprothrombinämie folgt. Kleine Dicumarolgaben, welche sonst wegen ihrer Embolieauslösung als Dosierungsfehler betrachtet werden, sind hier von sichernder und verstärkender Wirkung.

Auch in dem emboliegefährdeten Freiburg fand *J. Rehn* an der *Krauß*schen Klinik diese Gesetzmäßigkeit der Calcium-Prothrombin-Koppelung unter Marcoumar bei störungsfreiem postoperativem Verlauf. Marcoumar-Versager mit Thromboembolie – es wurden 5 Fälle registriert – waren durch paradoxe Reaktionen im Calcium-Prothrombin-Verhalten gekennzeichnet.

Diese Feststellung ist wichtig, weil sie die Kette der Beweisführung schließt und den Weg zum definitiven Emboliesehutz weist.

Zusammenfassung. Bei Thrombose und Embolie handelt es sich um eine Entgleisung der übergeordneten Steuerung der Gerinnungschemie. Die Seltenheit von Thromboembolien in Ettenheim ist in dem hohen Calcium-, Magnesium- und Jodgehalt seines Trinkwassers und in dem vermehrten Jodgehalt von Atmosphäre und Nahrung zu suchen. Calcium und Jod bewirken über eine sympathikotonische Reaktionslage einen starken Emboliesehutz. Die Embolie ist als vagotonischer Zustand durch Hypocalcämie gekennzeichnet. Der Operationsstress sowie die Belastung der Epithelkörperchen durch postoperative Toxine führen zu einer Hypocalcämie und einer vagotonischen Reaktionslage und dadurch zur Thromboembolie.

Résumé. La rareté des thromboembolies à Ettenheim est attribuée à la teneur élevée en calcium, magnésium et iode de l'eau potable ainsi qu'à la teneur en iode de l'atmosphère et des aliments. Le calcium et l'iode exercent une action protectrice en provoquant une réaction sympathicotonique, car l'embolie est caractérisée par des conditions de vagotonie et d'hypocalcémie. L'hypocalcémie et la vagotonie sont dues au stress opératoire et à l'action de toxines post-opératoires sur les parathyroïdes.

Summary. The scarcity of thrombo-embolism in Ettenheim is due to the high margin of calcium, magnesium and iodine contained in its drinking-water and to the increased iodine level of the atmosphere and food. Calcium and iodine produce an effective protection against embolism by creating a sympathicotonic reaction. Embolism is a vagotonic condition and is marked by hypocalcæmia. The stress of operation as well as the charge of the parathyroids by postoperative toxins lead to hypocalcæmia and thus to thrombo-embolism.

IV. Pathologische Anatomie und experimentelle Pathologie
Anatomie pathologique et pathologie expérimentale
Pathologic Anatomy and Experimental Pathology

Zur pathologischen Anatomie der Thrombose

A. Werthemann und G. Rutishauser
Pathologisch-anatomisches Institut der Universität Basel (Schweiz)
Vorsteher Prof A Werthemann

1938 schreibt *K. Apitz*, daß die Thromboseforschung der letzten Jahrzehnte die Moglichkeiten rein morphologischer Mittel erschopft habe. In der Tat wird der pathologische Anatom auch heute ein beklemmendes Gefuhl nicht los, wenn er sich vor die Aufgabe gestellt sieht, den derzeitigen Stand des Thrombose- und Emboheproblems darzustellen, hauptsächlich in pathogenetischer Hinsicht. Im Herbst 1924, also vor 30 Jahren, hat *Aschoff*, einer der großen Meister unseres Faches, in der Sammlung seiner in Japan gehaltenen Vorträge eine zusammenfassende Darstellung des damaligen Standes des Thromboseproblems gegeben, und es ist deshalb reizvoll, von dieser Grundlage auszugehen, weil die reine Morphologie der Thrombose bereits zu einem gewissen Abschluß gekommen war, die entscheidenden Fortschritte auf dem Gebiete der Gerinnungsphysiologie aber erst etwa 10 Jahre später einsetzten.

Die Thrombose ist die Funktion einer Anzahl eng verknüpfter Variabler, und die Hauptfaktoren, welche im Zusammenspiel oft unter vertauschten Rollen wirksam sind, liegen begrundet 1. in den Veränderungen der Gerinnungsfahigkeit des Blutes, 2. in den Veränderungen der Blutstromung und 3 in den Veränderungen der Gefäßwand selbst

Besondere Bedeutung maß *Aschoff* der Erkenntnis bei, daß der Beginn des Thrombus als sogenannter *Abscheidungsthrombus* aus dem stromenden Blut heraus durch untereinander verklebende Blutplattchen gebildet würde und daß dabei die Gerinnung nicht der Grundvorgang bei der Thromboseentstehung ware, sondern die Plättchenagglutination.

Aschoff begrundet dies mit dem morphologischen Aufbau des Thrombus: Die Plättchen bilden Lamellensysteme, welche mehr oder weniger parallel gerichtet und an der Gefäßwand hintereinander angeordnet sind. Die meisten verlaufen schief oder quer zur Längsachse des Gefäßes, sie wachsen mehr oder weniger senkrecht zur Gefäßwand, werden aber infolge der Stromung des Blutes in der Richtung des Blutstromes abgebogen (Vergleich mit der Sandbankbildung am Strand des Meeres oder am Ufer von Flussen)

Die Bildung dieses «primären» Thrombus dauert so lange, als Blutströmung besteht, und namentlich die Veränderungen des Blutstromes, wie plotzliche Verlangsamung, Ruckströmung und Wirbelbildung, mussen eine entscheidende Rolle spielen. Der wichtigste Befund im Aufbau dieses Systems sei jedoch entweder das Fehlen von Fibrin uberhaupt oder dessen Lagerung in strengster Regelmaßigkeit an den Rändern des Gerustes der Blutplättchen, dort, wo das rote Blut mit dem Gerust in Beruhrung tritt Alsdann dringen die Fibrinfaden mehr und mehr in das Blut ein *Zahn*, *von Recklinghausen* und *Virchow* waren die Wegbereiter fur die Lehre der mechanischen Entstehung der Thromben Die erste Abscheidung ist nun an bestimmte *ortliche Bedingungen* geknupft Besondere Prädilektionsstellen fur Venenthromben sind die Beinvenen, namentlich die Wadenvenen, der proximale Teil der V. femoralis, der Plexus pelvicus (prostaticus, uterinus), das Venennetz der Dura mater, die Herzohren Vier Hilfsbedingungen bestimmen die Thrombuslokalisation:

n Bein- und

zu «physio-
logischer» Thrombose (Thromben in Varicen, bei Prostatahypertrophie, im Plexus vaginalis)

2. Erweiterungen der Herzohren und der Venenklappensinus infolge Versagens oder Fehlens der Muskulatur sind Bedingungen mit bestimmtem Lokalisationseffekt.

3. Es besteht die Moglichkeit einer Ruckströmung in den Venen (Venenpuls), die sich besonders am proximalen Ende der Femoralvene nachweisen laßt (siehe weiter unten)

4.

der ingen, besonders

Knochelgegend,

Bedingungen, welche fur die besondere Lokalisation von Thromben bedeutsam sein könnten. Unterstutzt werden die angedeuteten lokalen Faktoren durch die bedeutsame Rolle, welche ein Versagen der Herztatigkeit mit allgemeiner Stauung zur Folge hat.

Wahrend fur *Aschoff* die Plättchenagglutination bzw. -konglutination und deren Ab-

schung uber die Gerinnungsfähigkeit des Blutes vorbehalten, und zwar sowohl Studien, welche sich speziell mit den Eigenschaften der Plattchen befassen (*Wright*, *Jurgens*), als auch solchen, die sich um die Erforschung der einzelnen Komponenten des Gerinnungssystems des Blutes bemühten.

Wie vermogen Gefaßveranderungen die Thrombose zu beeinflussen?

Aschoff meint, daß die Bedeutung der Integrität der Gefäßwand fur die Entstehung der Thrombose uberschatzt worden sei Er weist auf die häufige Feststellung hin, daß bei schwerer Läsion der Aortenwand durch Atheromatose, Thrombosen vollkommen fehlen konnen: der Blutstrom ist eben nicht verlangsamt Und doch bleibt die brennende Frage offen, ob die Plättchenagglutination nur dann bestehen bleibt, wenn das Endothel, auf welchem sie sich festsetzen müssen, geschädigt ist. *Aschoff* schreibt wortlich «Über diesen Punkt der Endothelschadigung .. wissen wir in Wirklichkeit gar nichts» . , und ich kann in der Literatur keine authent

Endothelveränderungen einer

den Phlebosklerosen oder Phlel

Dauer zwischen Plättchen und Endothel und denkt dabei auch an einen Plasmaaustausch zwischen den Blutflussigkeiten und den inneren Zellschichten des Gefäßes. So viel zum Abscheidungsthrombus.

Demgegenuber entsteht nach *Aschoff* ein *roter Thrombus* nur dann, wenn das Lumen des Gefaßes durch e

strom stillsteht. Die

kaum moglich. Je n

desto mehr Fibrin enthält er, und er zeigt auch Andeutung von Leukocytenlamellen Je weiter schwanzwärts untersucht wird, desto mehr nehmen die thrombotischen Massen den Charakter des normalen Blutes an. Plattchenzerfall und Plasmagerinnung hangen voneinander ab.

Stillstand des Blutstromes und Vermehrung des «Fibrinfermentes» sind nach der damaligen Auffassung von *Aschoff* die wesentlichen Grundlagen für die Entstehung des roten Gerinnungsthrombus. Darnach stellt die Plättchenagglutination das Mittel dar, um im fließenden Blut die Bausteine fur die Fibrinausfällung zu liefern.

Aschoff stellt die Frage, freilich ohne sie zu beantworten, ob die Koagulationsthrombose ohne Abscheidung von Plättchen auftreten konne.

In der ganzen damaligen Auffassung des Thrombosegeschehens spielte nun die Frage, inwieweit *Infektionen* dabei beteiligt seien, eine wesentliche Rolle. *Aschoff* unterscheidet zwischen den Thrombophlebitiden bzw. phlebitischen Thrombosen, je nachdem die Erreger durch einen Ligatur- oder Blutstillungsthrombus oder zuerst durch Übergreifen der Entzündung auf eine Venenwand mit sekundär auftretender Thrombose einwirken, und den in bezug auf tödliche Embolien so gefährlichen Fernthrombosen in den Beinen. Die Versuche, solche Thrombosen für «infektiös» zu halten, sind aber meist nicht stichhaltig, selbst dann nicht, wenn aus dem Blute solcher Patienten Erreger gezüchtet werden können, und *Aschoff* schreibt, er glaube behaupten zu dürfen, daß die Oberschenkelvenenthrombose bei Herzkrankheiten, bei Typhosen, bei Fleckfieber, nach Operationen auf die gleiche Ursache, d. h. die Verlangsamung des Blutstromes zurückzuführen sei, nicht auf die bakteriellen Infektionen.

Aschoff begründet deshalb auf Grund seiner Ansicht über die zentrale Bedeutung der Blutströmung für die Thromboseentstehung die zum Teil aus andern Gründen bereits angewendete frühzeitige systematische Bewegungstherapie und meint, die Thrombosen- und Emboliegefahr könne so auf ein Minimum herabgedrückt werden.

Dieser These scheinen die im ersten Weltkrieg gewonnenen Erfahrungen von *Dietrich* zu widersprechen. *Aschoff* weist aber darauf hin, daß bei den jungen Patienten meist Verletzungen vorgelegen haben, welche infiziert waren, so daß diese Fälle nicht mit denjenigen im Frieden verglichen werden können. Die Hoffnung *Aschoffs*, daß sich durch systematische Bewegungstherapie Thrombosen und Embolien auf ein Minimum herabsetzen ließen, haben sich nun offensichtlich nicht erfüllt. Es ist deshalb auch von pathologisch-anatomischer Seite der allzu einseitigen Auffassung, die Thrombose sei vorwiegend eine Folge allgemeiner und örtlicher Zirkulationsstörungen, entgegengetreten worden. Es ist hier der Ort, die Arbeiten von *Apitz* über Probleme der pathologischen Physiologie der Blutgerinnung in ihrer Bedeutung für die Thromboselehre kurz zu skizzieren. Der schwache Punkt bei der *Aschoff*schen Lehre der Thrombuskopfbildung ist das Fehlen der Erklärung des Haftenbleibens des Thrombus an der Wand. Es wurde daher nach Befunden gesucht, welche diese Lücke zu überbrücken hätten. Phlebosklerose, Endothelverfettungen, Kernverklumpungen vermögen dies aber nicht zu tun. Aber auch das postulierte Fibrinhäutchen zwischen Endothel und Plättchen ist zunächst nicht sichtbar gemacht worden. Gesichert bleibt nur, daß *die Plättchenabscheidungen der Thrombose unter dem gestaltgebenden Einfluß der Blutströmung entstehen, feste, an der Wand verankerte Strukturen bilden und sichtbares Fibrin nicht als primären Bestandteil enthalten* (*Apitz*). «Die Thrombose ist ein Blut-, kein Endothelphänomen!» Was bewirkt denn die Plättchenagglutination? Fest steht die Tatsache, daß die experimentelle Thrombose von der Gerinnbarkeit des Blutes abhängig ist, und es muß postuliert werden, daß ein amorphes Fibrin als unsichtbares Verklebungsmittel der Blutplättchen wirkt. In Analogie zu Präzipitation und Agglutination muß es auch für die Plättchenagglutination morphologisch nicht faßbare Formen der Eiweißfällung geben, durch welche auch eine Agglutination von Teilchen herbeigeführt werden kann.

In eigenen Versuchen zeigt *Apitz*, daß bei der Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin ein weniger löslicher und labiler Eiweißkörper, das *Profibrin*, auftritt, wobei die Thrombinwirkung zu einem kolloidgelösten, chemischen Umwandlungsprodukt des Fibrinogens führt, dessen Ausfällung unter physiologischen Verhältnissen ein automatischer Vorgang ist. Die Umwandlung des Fibrinogens in Profibrin ist irreversibel, chemischer Natur und thrombinabhängig, die Fällung des Profibrins als Fibrin ist dagegen eventuell reversibel, kolloidaler Natur und tritt spontan ein. Daß Fibrinogen wahrscheinlich über eine intermediäre Substanz (Profibrin) zu Fibrin umgewandelt wird, vermutet auch *I. S. Wright*.

Das Profibrin muß nicht notwendigerweise in fädig-netziges Fibrin ausfallen, sonder es muß auch andere Umwandlungsformen geben. *Apitz* unterscheidet *vier Formen de Fibringerinnung.*

Im Gewebsschnitt ist klassische, nadelförmige Fibrinausfällung selten zu beobachten. *Zenker* ha diese «Fibrinsterne» als erster beschrieben (Präzipitation).

Demgegenüber ist die tropfige Entmischung (Koazervation) noch seltener. Solche kugelige Gebild werden am ehesten im Blut der Gehirngefäße gefunden.

Als Gelatinisierung wäre die sogenannte hyaline Thrombose der Glomerulumkapillaren und Hirn gefäße relativ häufig zu finden (maligne Nephrosklerose).

Endlich ist die Agglutination am wichtigsten, wobei Partikel durch einen Niederschlag verkleb werden, der aber mit gewöhnlichen optischen Mitteln nicht sichtbar zu machen ist.

Demnach wäre unter *Fibrin* jedes feste, beliebig gestaltete Umwandlungsprodukt de Fibrinogens verstanden, welches unter dem Einfluß von Thrombin entstanden ist.

Die Blutplättchen sind ein geeignetes Substrat für agglutinierende Gerinnung Dabe kommt es zuerst zur Agglutination ohne freie Eiweißflockung, hernach aber, ausgehend vo den verklebten Plättchen, schließt sich die freie Gerinnung an Die Übertragung von In-vitro-Beobachtungen auf die komplizierten Verhältnisse innerhalb der Blutbahn ist die Aufgabe der *«angewandten Gerinnungslehre»* und somit auch der pathologischen Anatomie.

Damit hat *Apitz* die Überschätzung des morphologisch Nachweisbaren beseitigt und klargelegt, daß der Thrombosevorgang im wesentlichen ein Gerinnungsvorgang ist, für dessen Verständnis von 1934 an entscheidende Entdeckungen gelungen sind. Trotzdem ist leider auch heute das Problem noch nicht gelöst Das zeigen auch gewisse statistische Er-gebnisse unseres eigenen Untersuchungsmaterials.

Unsere *statistischen Angaben* beanspruchen zunächst deshalb Interesse, weil das Basler

die Zeit von 1937–1952 sogar einen Prozentsatz von 55 bestimmen konnen. Unsere Ergebnisse werfen daher ein gewisses Licht auf den Zustand bei der Gesamtbevölkerung und gewinnen dadurch auc

Um einen

gen derselber

Abb. 1 zeigt in graphischer Darstellung die Häufigkeit der tödlichen Lungenembolien in Prozent der jährlichen Gesamtsektionen von Erwachsenen über 20 Jahren, unter Be-rücksichtigung des dreifachen mittleren Fehlers.

Darnach ist die Häufigkeit der tödlichen Lungenembolien gewissen periodischen Schwan-kungen unterworfen und variiert zwischen 2 und über 5% der Erwachsenensektionen. Interessanterweise befinden sich die niedrigsten Werte in den Jahren 1915–1918 mit durch-schnittlich 1,8% und 1943 mit ca. 1,6% in den Zeitabschnitten der beiden Weltkriege *Roessle* und seither manche anderen Autoren (s. *Hillemanns*, 1951) brachten diese Fest-stellung in Beziehung zur Ernährungslage Besonders *Hillemanns* konnte nachweisen, daß

zwa

sig

zur tödlichen

fast doppelt so stark zur tödlichen Lungenembolie als die Mageren. Zu ähnlichen Fest-stellungen kommt *Ruhshauser* bei der Bearbeitung der Thrombose- und Emboliefälle der Basler medizinischen Klinik.

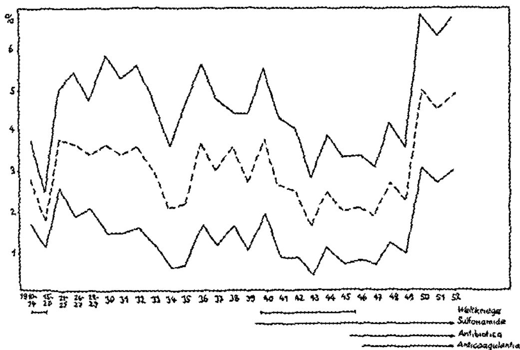


Abb. 1. Tödliche Lungenembolien im Sektionsmaterial (Erwachsene über 20 Jahre) der pathologischen Anstalt Basel. Rund 30 000 Sektionen, durchschnittlich etwa 3% tödliche Lungenembolien.

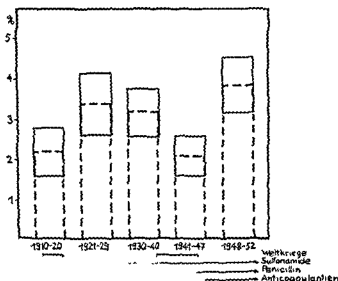


Abb. 2. Tödliche Lungenembolien im Sektionsmaterial der pathologischen Anstalt Basel, Zusammenfassung von Jahren mit ähnlicher Emboliefrequenz

Wie aus unserer Kurve hervorgeht, läßt sich ein statistisch einigermaßen gesicherter Anstieg der Emboliehäufigkeit für das Einzeljahr bzw. für kleine Jahresgruppen nur zwischen 1915 und 1920 (*Roessle*) sowie 1949 und 1950 feststellen.

Wir haben dieser Tatsache in Abb. 2 Rechnung getragen. Hier wurden Jahresgruppen mit ähnlicher Frequenz zusammengefaßt. Die gestrichelten Säulen stellen die mittlere

prozentuale Häufigkeit der tödlichen Lungenembolien in den verschiedenen Gruppen dar, während die ausgezogenen Rechtecke den dreifachen mittleren Fehler einschließen: Danach läßt sich zeigen, daß nach dem ersten Weltkrieg eine höchstwahrscheinliche nach [illegible]

[illegible] an anderen Orten, und doch wirkt sie eigentlich recht befremdend. Wo bleiben denn die Ergebnisse der systematischen prophylaktischen Thrombosebekämpfung? Haben die großen Erfolge auf dem Gebiete der Infektionsbekämpfung keinen Einfluß auf die Thromboseentstehung gehabt? Die Zeit systematischer Anwendung von Antikoagulantien größeren Stiles ist wohl noch zu kurz, um sich im gesamten bemerkbar zu machen. Die Erfolge in bezug auf Emboliebekämpfung zeichnen sich aber bereits in den Statistiken derjenigen Kliniken ab, an denen die Antikoagulantientherapie systematisch durchgeführt wird (*Koller*, *Merz* u. a.)

Folgende weitere statistische Bearbeitungen unseres Materiales vermitteln gewisse Einblicke

In der Zeit von 1910–1952 traten im Basler Material auf 33 002 Erwachsenensektionen durchschnittlich $2{,}97 \pm 0{,}5\%$ mittlerer Fehler tödliche Lungenembolien auf, die niedrigste Quote war im Jahre 1913 mit $1{,}6 \pm 1{,}2\%$ mittlerer Fehler, die höchste Quote $5{,}0 \pm 1{,}9\%$ mittlerer Fehler im Jahre 1950.

Obwohl Basel in bezug auf Häufigkeit tödlicher Embolien in der Schweiz keinen guten Ruf genießt, wird sie anscheinend von Freiburg i. Br. (*Hillemanns*) deutlich übertroffen: 1911–1950 $5{,}28 \pm 0{,}6\%$, 1937–1939 $6{,}46 \pm 1{,}2\%$, mit einem Maximum von 10,8% im Jahre [illegible] die Arbeit von *Hillemanns* und ins- [illegible] Zahlen aus München.

[illegible] boliehäufigkeit geht eindeutig eine *wesentliche* Zunahme der tödlichen Lungenembolien in den letzten Jahren hervor.

Die bisher bekanntgegebenen Zahlen betrafen nur die *tödlichen Lungenembolien*. Unsere weiteren Angaben erstrecken sich nun auch auf die nicht-tödlichen Embolien und die Häufigkeit der Thrombose überhaupt

Geschlechtsverteilung (Tab. 1): Dieser Untersuchung legten wir das Material der Jahre [illegible]

[illegible] Beteiligung der Frau an tödlichen Lungenembolien doppelt so hoch war wie beim Manne, daß in den Jahren nach dem Kriege hingegen der Prozentsatz gleich wie beim Manne war. Die Werte waren bei den Frauen stärkeren Schwankungen unterworfen als beim Manne

Tabelle I
Geschlechtsverteilung der Thromboemboliefälle 1940–1948

	Männlich	Weiblich
Total Obduktionen	5022	4409
Tödliche Lungenembolien	1,7%	3,1%
Nicht-tödliche Lungenembolien	6,8%	8,8%
Thrombosen und Embolien total	12,8%	20,7%

Die Auswertung des Krankengutes der medizinischen Klinik Basel durch *G. Rutishauser* ergibt, daß über die Hälfte der an thromboembolischen Komplikationen leidenden Patienten übergewichtig sind.

Besonders aufschlußreich ist die Untersuchung der *Altersverteilung der Thromboembolien* (Tab. 2, Abb. 3). Zur Aufarbeitung wurde unser Material der Jahre 1940–1952 verwendet, die Angaben betreffen Prozente der Gesamtsektionen pro Altersgruppe nach Dekaden. Wiederum unterscheiden wir zwischen tödlichen, nicht-tödlichen Embolien und Thrombosen mit und ohne Embolien. Danach zeigt sich bei den tödlichen Lungenembolien ein deutlicher Anstieg mit dem 50. Lebensjahr, der sich bis in die 8. Dekade noch leicht steigert. Bei den nicht-tödlichen Lungenembolien ist der Anstieg etwas flacher, die Maxima liegen ebenfalls zwischen 50 und 80 Jahren. Die Kurve der zusammengefaßten Thromboembolien beginnt mit einem deutlichen Anstieg schon in der 5. Dekade.

Die verhältnismäßig hohen Prozentsätze der tödlichen Lungenembolien der jüngsten Altersgruppen dürfte auf einer Selektion der Fälle beruhen und deshalb mit aller Reserve aufzunehmen sein. Wir vermuten, daß in auswärtigen Spitälern und auch in der Praxis

Tabelle 2
Altersverteilung der Thromboembolien 1940–1952
Angaben in % der Gesamtsektionen pro Altersgruppe

Altersgruppe	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	81–90	über 90
Tödliche Lungenembolien	3,0	2,0	1,9	3,1	3,2	3,3	2,3	1,8
Nicht-tödliche Lungenembolien	3,4	4,0	5,4	7,6	10,7	12,9	13,3	6,5
Total Thrombosen u. Embolien	9,5	10,8	14,7	16,4	20,7	24,2	22,8	18,5

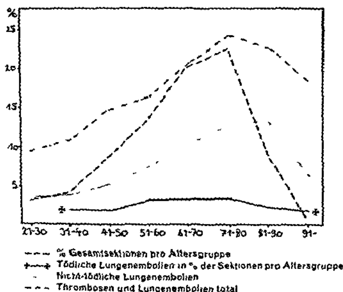


Abb. 3. Die Altersverteilung der Thromboembolien 1940–1952 im Vergleich zur Altersverteilung der Gesamtsektionen.

vorkommende Fälle plötzlichen Todes bei jüngeren Patienten zur Abklärung seziert werden, während andere Fälle der gleichen Altersgruppe nicht in die Beobachtung des pathologischen Anatomen kommen. Ähnliche Feststellungen bezüglich Alter machten *Kuhn, Singer, Koller, Hillemanns, Geissendorfer, Feller, Zinck, Brass-Sandrutter.*

Einen weiteren nicht uninteressanten Einblick erhalten wir, wenn wir die *Altersgruppen der tödlichen Lungenembolien bei medizinischen und bei chirurgischen Patienten getrennt* betrachten (Tab. 3)

[illegible]

[illegible]

Altersgruppe	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100
Chirurgie	1%	6%	11%	25%	30%	23%	3%	1%
Medizin	-	1%	3%	9%	25%	50%	12%	-

Von diesem Standpunkt aus haben wir unser Sektionsmaterial der Jahre 1950, 1951 und 1952 mit total 172 tödlichen Lungenembolien gesondert nach Altersklassen in Dekaden aufgeteilt. Tab. 3 zeigt, wie sich bei den medizinischen Patienten die tödlichen Lungenembolien erst nach dem 60. Altersjahr stark häufen, während bei den chirurgischen Patienten die Altersverteilung ausgeglichener ist, wofür wir in erster Linie die postoperativen oder posttraumatischen Thromboembolien verantwortlich machen. Bei den internen Patienten stehen diejenigen mit Herz- und Kreislaufstörungen in vorderster Linie, wobei naturgemäß ältere Patienten überwiegen.

Die ganze Komplexität und die großen Schwierigkeiten, welche an den Thrombose- und Emboileproblemen haften, gehen aber wohl am deutlichsten hervor, wenn wir aus unserem Sektionsmaterial bekanntgeben, wie es mit der klinischen Diagnose einer Thrombose *vor* Auftreten einer tödlichen Embolie steht.

Auch im Schrifttum ist diese Frage erörtert worden. Es ist zunächst verständlich, daß auf chirurgischen und gynäkologischen Abteilungen die Diagnose einer Thrombose und Embolie eher gestellt wird, weil im posttraumatischen, postoperativen und postpartalen Verlauf der Formenkreis der Komplikationen leichter übersehbar ist und von vorneherein an die Komplikation einer Thrombose und Embolie gedacht wird. Bei manchen internen Krankheiten hingegen wird sich unter Umständen der Verlauf einer bestimmten Krankheit weniger durch das Hinzutreten einer Thrombose und einer Embolie ändern, und so bleibt diese Komplikation viel häufiger unerkannt-inapperzept. *Geissendorfer* berichtet, daß bei seinen 239 tödlichen Lungenemboliefällen die Diagnose einer Thrombose intra vitam nur in 29,7% gestellt worden war. *Géry* u. Mitarb. teilen mit, daß bei 222 autoptisch geprüften tödlichen Lungenembolien in 40% die Diagnose der vorausgehenden Thrombose *nicht* gestellt worden ist, anderseits waren in dieser Zusammenstellung bei klinisch diagnostizierten Embolien in 14% autoptisch keine solchen zu finden. *Merz, Evans* und *Dee* haben in Kenntnis solcher Erfahrungen nachträglich ihre Fälle, bei denen durch die Autopsie eine klinisch nicht diagnostizierte Embolie vorhanden war, katamnestisch und retrospektiv analysiert und dann in 95 bzw. 85% in ihren Krankengeschichten und Fieberkurven Eintragungen gefunden, die als Symptome der nicht erkannten Thrombose oder gar Embolie hätten gedeutet werden müssen. *G. Rutishauser* teilt mit, daß auf der medizinischen Klinik Basel der Thromboseverlauf in 61,5% inapperzept war und nur in 38,5% die Thrombose vor Auftreten der tödlichen Embolie diagnostiziert wurde.

Tabelle 4
Die Häufigkeit der klinischen Thromboemboliediagnose vor dem Auftreten einer tödlichen Lungenembolie (Jahre 1950–1952)

	Medizin	Chirurgie
Thromboembolie klinisch erkannt oder vermutet	36,4%	61,3%
Thromboembolie klinisch nicht erkannt	63,6%	38,7%

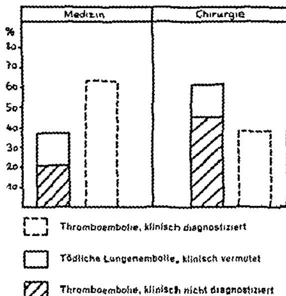


Abb 4 Die Häufigkeit der klinischen Thromboemboliediagnose vor dem Auftreten einer tödlichen Lungenembolie (Jahre 1950–1952).

In den Jahren 1950, 1951 und 1952 haben wir 172 Todesfälle von fulminanter tödlicher Embolie obduziert Nur in 52 Fällen (30,2%) wurde die Thromboembolie diagnostiziert, in 26 Fällen *plötzlichen Todes die Embolie vermutet, d h in 45,3% (78 Fälle), klinisch* blieb sie unerkannt in 54,7% (94 Fälle) (Tab. 4, Abb 4).

Wenn wir *unser Material in chirurgisch-gynäkologische und medizinische Fälle*, bei denen auch die Patienten der psychiatrischen Klinik und des Altersheims mitgerechnet sind, einteilen, so ergibt sich das auf Tab 4 und Abb 4 dargestellte Bild: Von den Thromboembolien wurden bei den medizinischen Fällen 63,6% und bei chirurgisch-gynäkologischen Fällen 38,7% *nicht* erkannt.

G Rutishauser ist in seiner Arbeit über Thrombosen und Embolien bei internen Krankheiten auf die Bedeutung der Grundkrankheit für diese Komplikation eingegangen. Er kann bestätigen, daß Herz- und Kreislaufkrankheiten mit 43,3% an der Spitze stehen. Sie werden gefolgt von Marasmus verschiedenster Art mit 22,3%, Infekten mit 21,2%, Thromboembolieleiden als Grundkrankheit mit 9,5% und weiter verschiedene Grundkrankheiten mit 3,8%

Ein genaueres Bild wird erzielt, wenn die Thromboemboliefrequenz in eine prozentuale Relation zum Grundleiden gebracht wird.

Herz- und Kreislaufaffektionen	10,0%
Lähmungen (nach cerebralen Insulten). .	5,6%
Kachexien . .	4,3%
Infektionen	1,6%

Auch nach dieser Zusammenstellung überwiegen die Krankheiten ... Kreislauforgane

Extremitäten

... und vierter Stelle.

Aus diesen Angaben ersehen wir, welche bedeutsame Aufgabe der pathologischen Anatomie im Kampfe gegen Thrombose und Embolie auch heute noch zukommt, obwohl die

erzielt worden sind.

Trotzdem sei mir gestattet, in Kürze
anatomische Forschung zur Förderung
kann mich hier auf die eigenen Erfahr
stattliche Zahl wertvoller Arbeiten berufen (*Roessle, Apitz, Brass, Spain* und *Moses, Morton, Mahoney* und *Mider, P. Wright, Raeburn, I. S. Wright* u. a.).

Meine anschließenden Feststellungen beziehen sich auf die wichtigsten und schwer verständlichen «fortschreitenden» Fernthrombosen und nicht auf die lokalen, nicht beliebig fortschreitenden aseptischen und septischen Wundthrombosen in Venen und im Herzen.

Lokalisation der «Fernthrombosen». Am wichtigsten sind die Bein- und Beckenvenen, während ... Es ist *Roessle* gewesen, ..., daß häufigster Sitz und Thromboseursprungszentrum die Wadenvenen, und zwar die intramuskulären, die Vv. tibiales posteriores und die peronaea, sind. Als zweithäufigste Lokalisation folgen die Fußvenen, speziell die V. plantaris lateralis, erst an dritter Stelle figuriert die *V. femoralis* mit den übrigen Oberschenkelvenen (*Brass*).

Demgegenüber spielen V. poplitea und mediane Malleolarkanalvenen, wie *Brass* dargetan hat, eine ganz untergeordnete Rolle als eigentliche Thromboseursprungszentren.

Als
subcut
sierung
Thrombose gehört und daher durch innige, breite Verbindung mit der Gefäßwand gekennzeichnet ist.

Äußerst bedeutsam und klinisch viel zu wenig bekannt ist die Tatsache, daß die Fernthrombose der Beinvenen *sehr häufig doppelseitig ist,* und schon von jeher wurde bei einseitigem Befall ein Überwiegen der *linken Seite* angegeben. Der zur Systematik neigende

in benachbarten Segmenten.

3. Die durchgehende uni- oder multizentrische zusammenhängende Thrombose.

Das Wachstum dieser Pfropfe kann nach dem Prinzip des Abscheidungsthrombus in Richtung der Blutströmung herzwärts erfolgen, oder es kann nach Art des Gerinnungsthrombus bei Obturation des Gefäßes durch den Thrombuskopf oder schon bei Stase des Blutes deszendierend sein.

Auf diese Weise entstehen dann die großen, roten, rückläufigen Gerinnungs- oder Stillstandsthromben mit der einzigen Haftstelle am Kopf, besonders in der V. femoralis und der V. tibialis posterior.

Es können die großen, aszendierend fortschreitenden Abscheidungspfropfe der Hauptvenen entstehen: Vv. cava, iliaca, femoralis, tibialis posterior, plantaris lateralis, mit Haftstellen meistens an Teilungsstellen von Venen und an Venenklappen.

Endlich entstehen multizentrische Schichtungsthromben bei intermittierender Genese und Berührung entgegenwachsender Abscheidungs- und Gerinnungsthromben. *Brass* nannte diese *Etappenthrombosen*. Naturgemäß haben diese Thromben mehrere Haftstellen.

Intermittierende und durchgehende Beinvenenthromben stellen gewissermaßen gegensätzliche Formen dar, wobei in Berücksichtigung des klinischen Verlaufes gezeigt werden konnte (*Aschoff, Gelinsky, Brass*), daß sich die intermittierenden, multizentrischen Thrombosen namentlich bei schleichend verlaufenden, abzehrenden Grundkrankheiten finden (z. B. Colon-, Rectum-, Gehirntumoren), wenn sich also die allgemeinen thrombosefördernden Gerinnungsfaktoren und die lokalen Kreislauffaktoren schleichend einstellen. Entwickeln sich dagegen die Voraussetzungen allgemeiner und lokaler Art für die Thrombose rasch und mit voller Stärke, dann liegt der Sitz des Thromboseursprungszentrums zentraler, d. h. in V. femoralis, iliaca, cava, und desto eher tritt die sich anschließende durchgehende deszendierende Gerinnungsthrombose in Erscheinung. Deshalb sieht man auch besonders dann fulminante Embolien auftreten, wenn durch ein Ereignis ein sehr plötzlicher Wechsel der Blutgerinnungslage auftritt: chirurgische Interventionen bei Prostatahypertrophie, Hernien und dergleichen (*Morton* u. Mitarb.) lassen dies immer wieder feststellen.

Wie wir sehen, kann die Entwicklungsmechanik der großen Beinvenenthrombose auf die Besonderheiten der Gefäßdurchströmung, namentlich auf eine Verlangsamung derselben, bezogen werden. *I. S. Wright* schreibt, daß für jedes Gefäß eine kritische Geschwindigkeit existieren müsse, damit die Blutkörperchen im Achsenstrom bleiben und nicht in die plasmatische Randzone übertreten und somit zur Einleitung der Plättchenagglutination führen können. Voraussetzung ist und bleibt aber die Änderung der Blutbeschaffenheit als Allgemeinfaktor, der zur *Hyperinose*, der gesteigerten Gerinnungsbereitschaft des Blutes, führt. Blutumlaufstörungen für sich allein machen keine Thrombose. Erst bei krankhafter Blutbeschaffenheit bestimmt sie den Ort der ersten Plättchenabscheidung (*Apitz*). Durch welchen der zahlreichen neuentdeckten Faktoren dies aber geschieht, ist eigentlich noch ungeklärt. Ähnlich wie bei den hämorrhagischen Diathesen dürften die einzelnen Faktoren für sich oder in Kombination wirksam sein.

Vollkommen unbeantwortet ist vorläufig auch die Frage, ob die allgemeinen und lokalen Faktoren genügen, um den Thrombuskeim an bestimmten Stellen zum Haften zu bringen oder ob eine *Endothelläsion* der Venenwand dazu nötig ist.

Ich glaube, wir treffen hier einen wunden Punkt der pathologischen Anatomie der Thrombose. Wir haben schon eingangs die eher ablehnende Auffassung von *Aschoff* zitiert, während *Ribbert* postulierte: «Ohne Wandveränderung keine Thrombose». Erinnert sei hier auch an die experimentellen Bemühungen von *Dietrich*, der besonders im Zusammenhang mit Infekten eine Änderung der Beziehungen zwischen Blut und Gefäßwand als Grundlage einer Thrombose nachzuweisen suchte. Die meisten Autoren beschränken sich in ihren Ausführungen darauf, diesen Endothelschaden zu erwähnen oder vorauszusetzen, ohne ihn aber zu zeigen. *Raeburn* postuliert ähnlich wie *Dietrich* eine lokale Störung des Endothelstoffwechsels, durch welche das Endothel klebrig – benetzbar – würde und dem Plättchenthrombus zur Ansatzstelle dienen könnte.

Auch *Quick* meint, daß in der Folge einer eventuellen sehr kleinen «Verletzung» der Gefäß-

wand diese aufgerauht werde. Daran würden sich die Plättchen festsetzen und bei ihrem Zerfall zur Bildung des Thrombus Anlaß geben. Durch Kontraktion des Primärthrombus würde thrombinreiches Serum ausgepreßt, das unter gegebenen verlangsamten Zirkulationsverhältnissen der Bildung des Sekundarthrombus diente. Das Weiterwachsen des Thrombus würde durch erneutes Auspressen von Thrombin und Neuanlagerung von Blutzellen geschehen. *Die Retraktion des Blutpfropfes* ist daher besonders thrombosewachstumsfördernd.

Es ist nun wiederum das Verdienst von *Apitz*, erneut den Wandveränderungen im Thrombosebereich nachgegangen zu sein, freilich hat er seinen Studien nicht die Venen-, sondern die Arterienwand zugrunde gelegt

Er zeigt, daß die große Mehrzahl arterieller Abscheidungsthrombosen sich auf dem Boden plattenformiger fibrinoser Abscheidungen entwickelt. Es findet sich eine basale Fibrinplatte, d h. eine fibrinose Infiltration der lichtungsnahen Wandteile, an die sich die Abscheidungsthrombose anschließt. Dies geschieht aber bekanntlich nur in einem Bruchteil der Falle; es ist ja geradezu typisch, daß auf schweren atherosklerotischen Herden Thromben

postinfektiös, polycythämisch, posthämorrhagisch usw.

Auch hier kommen aber noch durchaus unklare Falle vor, fur welche weder der allgemeine thrombosebegünstigende noch der lokalisierende Faktor sicher erfaßt werden konnen.

Zwei eigene Falle sollen dies zeigen·

Fall 1. 27jahrige verheiratete Frau, bis anhin gesund Periode normal, eine normale Geburt. Ab und zu Kopfschmerzen. Beginn der Krankheit in der Nacht Kohabitation. Konnte plotzlich nicht mehr sprechen, zeigte der rechten Korperseite. Am 7. März 1952 wenig Erbrechen,

rechts gelahmt, motorische Aphasie Zustand verschlimmert sich. Exitus 11. März 1952, also 4 Tage nach Beginn des Leidens.

Sektion Ausgedehnte weiße Erweichung des linken Hirnstammes und des angrenzenden Centrum semiovale bei frischer autochthoner Thrombose der linken A. cerebri media Frischer Follikelsprung im linken Ovar mit kleiner Blutung im Douglas Status menstruationis.

Histologie der A cerebri media Frischer Thrombus, keine Arteriosklerose, keine Arteriitis (nicht faßbare Gefäßläsion).

Fall 2. S. Nr. 700/52 31jahriger Mann ist noch wegen angeblicher Discushernie L 4/L 5 und L5/S1 in Behandlung (Sportunfall 1951). Soll fruher eine Schädelverletzung gehabt haben (1929) Geht am 28. Juni 1952 ins Gartenbad Eglisee bei sonnigem Wetter und wird dort um 16 Uhr bewußtlos mit rechtsseitiger Hemiplegie gefunden Einweisung in medizinische Klinik· ist noch ansprechbar, zeigt Aphasie und Rechtshemiplegie, Erbrechen, zunehmende Bewußtlosigkeit, Exitus am 29 Juni

bei frischem
f. Keine Rest-

duen alter Schädelverletzung.

Histologie der Carotis interna sinistra: Frischer autochthoner Thrombus auf zarter Arterie mit Unterbrechungen der Elastica interna. Ganz frische umschriebene Leukocytеninfiltration, wahrscheinlich an der Thrombushaftstelle, keinerlei Arteriosklerose

Auf Grund seiner Studien kommt *Apitz* zum Schluß, daß Blutumlaufstorung für sich allein keine Thrombose machen kann, erst bei krankhafter Blutbeschaffenheit bestimmt sie

in den Venen den Ort der Thrombose Bei Arterien ist eine Wandschädigung Vorbedingung; denn ortliche Kreislaufstorungen sind fur die Schlagadern ohne Bedeutung, in der Aorta und an engen Stellen läuft ja das Blut sogar schneller. *Apitz* meint aber, daß zum mindesten greifbare Wandschäden der Venen zu wenig beachtet würden (siehe auch *G. P. Wright*).

Ich selber habe immer wieder Haftstellen von Venenthromben histologisch kontrolliert, aber allfällige Endotheldefekte oder umschriebene Infiltrate können auch sekundärer Natur sein, so daß ich sie bisher nicht als entscheidenden Faktor ansprechen konnte.

Was nun die *Mobilisation der Thromben anbelangt* und was die letale oder nicht-letale Embolie entstehen läßt, ist verhältnismäßig einfach zu verstehen. Unizentrische Thromben mit schmalem Stiel und kleiner Haftstelle sind viel gefährlicher als breit aufsitzende Pfröpfe, daher disponieren auch die großen Abscheidungspfropfe der V. femoralis und die großen rückläufigen Gerinnungsthromben ganz besonders zur fulminanten Embolie. Leicht embolisiert werden auch die ähnlichen, aber entsprechend kleineren Pfropfe der Vv. poplitea, tibialis posterior oder peronaca.

Dagegen stammen todliche Embolien relativ selten aus den Wadenvenen, weil diese stark geschlängelt sind und reichlich Kollateralen haben, so daß Pfröpfe darin eine natürliche Verankerung finden, ohne eigentlich an der Wand zu haften. Des weiteren ist die Lichtung der Wadenvenen oftmals weiter als diejenige der nachst hoher gelegenen Venen, so daß auch losgelöste Pfröpfe das Gebiet der Wadenvenen gar nicht verlassen können.

Einige Autoren (*Garbin*) taxieren die Emboliegefahr bei Thrombosen des Herzens als 3mal höher gegenuber derjenigen in peripheren Venen.

Nach *Morton* u. Mitarb kann wenigstens klinisch bei Lungenembolie in 11% mit deren Wiederholung gerechnet werden und in 18% erweist sich das Embolierecidiv dann als tödlich (Empfehlung der Venenligatur).

Über den Zeitpunkt des Auftretens von Embolien nach Thrombosen ist es sehr schwer, systematische Angaben zu machen Daß dieselben, hauptsächlich die fulminanten, etwa nach 6–8 Tagen sich ereignen, ist eine allgemein bekannte Tatsache. *Morton* u. Mitarb stellen fest, daß in 80% die Embolien in den ersten 2 Wochen nach der Operation erfolgen. Aber bestimmt können fulminante und namentlich nicht-tödliche Embolien schon fruher auftreten. Ich sah kurzlich bei einer an chronischer Nephritis leidenden 77jährigen Frau Tod an fulminanter Embolie 4 Tage nach Cholecystostomie bei bestehender frischer Ganzthrombose des einen Beines und Unterschenkelsegmentthrombose des anderen Beines (S. Nr. 916/51). In solchen Fällen sollte man immer wissen, ob die Thrombose nicht schon vor dem operativen Eingriff bestanden hat

Wie steht es mit der Altersbestimmung von Thrombosen?

Folgende morphologische Kriterien, die aber zeitlich sehr schwer abzugrenzen sind, erlauben wenigstens von frischen (Stunden bis wenige Tage), älteren (einige Tage) und organisierten (Wochen alten) Thromben zu sprechen. korniger Zerfall der Plättchen und Anlagerung der Leukocyten charakterisieren den frischen Pfropf. Darauf folgt Bildung hyaliner Plättchen mit dichtem, engmaschigem Fibrinnetz. Wasserverlust, Auslaugung des Hämoglobins und sogenannte zentrale, puriforme Erweichung sind weitere Merkmale.

Das wichtigste Merkmal der älteren Thrombose ist die *Organisation* mit *Rekanalisation*. Diese ist nun wieder abhängig von der Ausdehnung der Haftstelle zwischen Thrombus und Gefäßwand, wir haben festgestellt, daß Einwachsen von Endothelien und Fibroblasten schon in den ersten Tagen nach Thrombosebeginn moglich ist (*Brass* sah sie schon nach 24 Stunden); eine Befestigung, welche das Loslosen des Thrombus von der Unterlage unmöglich macht, durfte aber ca. 6–8 Tage (also rund eine Woche) beanspruchen.

Raeburn zeigt in seinen histologischen Untersuchungen, daß das fibroplastische wachsen in 4 Tagen geschieht. Gleichzeitig breitet sich auch das Endothel über die O fläche des Thrombus kontinuierlich aus.

Nun zeigt es sich, daß an gewissen Stellen, z. B. im Herzohr oder in den Wadenvenen, Organisation lange ausbleiben kann, und jedem Pathologen sind Fälle von Venenstein etwa im Plexus prostaticus oder uterinus, bekannt, welche überhaupt frei im erweiter Gefäß liegen, ohne organisiert bzw. befestigt zu sein.

Brass betont mit Recht, daß die zahlreichen Umwandlungen, welche ein Thromb durchmachen kann, *keine lineare Funktion seines Alters darstellen*. Auf histologische Kriteri zur Altersbestimmung von Thromben geht auch *Raeburn* ein. Er betont aber, daß das Alt eines Thrombus nie wirklich genau bestimmt werden kann. Starke Organisation sprich für wochenlange Dauer, sich überlagernde organisierte Bezirke deuten auf besonders lang Bestehen einer Thrombose hin.

Die Bedeutung von *Infektionen* für das Auftreten von Thrombose und Embolien ist ein mehr indirekte Dieser Frage wurde früher ganz besonderes Gewicht beigemessen Unse kurzer Hinweis auf Tab. 1 zeigt uns al ...

... *abgenommen*, sondern in den letzten Jahren ja noch zugenommen hat. Die Feststellung von *Morton* u. Mitarb., daß bei 75% der Emboliefälle eine bakterielle Infektion bestanden habe, ist beachtlich, eine Infektion ist aber nur inso fern thrombosebegünstigend, als durch sie jene allgemeine Voraussetzung jeder Thrombose bewirkt werden kann, die wir kurz als Steigerung der Gerinnbarkeit des Blutes – Hyperinose – bezeichnen wollen, die aber auch ohne Infektion durch posttraumatische, posthämorrha gische usw. Zustände erzielt wird.

Wie können wir Pathologen abschließend den derzeitigen Stand des Thrombose- und Embolieproblems zusammenfassen?

Am komplexen, rein morphologischen Bild der uns hier besonders interessierenden fortschreitenden Fernthrombose mit oder ohne Embolie hat ... zeigten jedoch, wie sich in den letzten 30 Jahren da ... tieft hat. Die großen Fortschritte, welche auf dem ... Blutes gemacht worden sind, vermochten die Auffassungen über die Ätiologie der Thromboembolie doch wesentlich zu klären. Noch immer bereitet aber ihre Anwendung für das Thrombosegeschehen erhebliche Schwierigkeiten, und es ist noch nicht gelungen, in großem Stile die Thrombosehäufigkeit zu beeinflussen Wir wissen nicht, welcher der zehn derzeit bekannten Gerinnungsfaktoren die Hauptrolle spielt, wie sie sich verhalten, um in jenen längst bekannten Folgezuständen nach O...

Infektion, Tumor usw

... higkeit des Blutes her-

... hier nicht zu erörternde und, wie mir scheint, auch noch nicht genügend abgeklärte Rolle. Ihren wesentlichen Ausdruck findet sie in der Plättchenagglutination und in der nachfolgenden Fibrinausfällung, z. T. auch in der Plättchenvermehrung auf das 2- bis 3fache (*G. P. Wright*).

2. Als wesentliche Lokalisationsfaktoren im Thromb...

Kı ...

... Strömung in den einzelnen Abschnitten

mit ihrer Änderung der Verteilung der corpusculären Elemente in der Blutsäule und dem Übertreten der Blutplättchen in die plasmatische Randzone. Hierdurch findet auch die Tatsache eine Erklärung, daß in großen Venen die Haftstellen der Abscheidungen immer an der der Unterlage zugekehrten Seite zu finden sind (*Lenggenhager*). Mit Hilfe radioaktiven Na ist gezeigt worden, wie bis zum 10.–12. Tag nach der Operation eine Verlängerung der Blutströmungszeit in den Beinvenen von 25–45 Sekunden eintritt (*G. P. Wright*). Mit Hilfe der Venographie haben *Frimann* und *Dahl* (zit. bei *Brass*) Stromverlangsamung in den Beinvenen und sogar retrograde Füllungen der V. femoralis von der Saphena magna aus feststellen können. Auf die Bedeutung der Bettlage der Patienten ist dabei schon immer hingewiesen worden.

b) Für die *arterielle Thrombose* entscheidend ist der Nachweis der lokalen Gefäß*wandläsion* (*Apitz*). Sie allein genügt aber ohne allgemeinen Faktor nicht zur Thrombusbildung. Sie benötigt jedoch die Mithilfe allgemeiner oder lokaler Zirkulationsstörung nicht.

3. Ob die Fernthrombose der Beinvenen einer lokalen Endothel- bzw. Gefäßwandläsion als lokalisatorischen Faktors bedarf, ist auch heute morphologisch noch ungeklärt.

4. Das normal gerinnungsfähige Blut gerinnt innerhalb der Strombahn nur bei der klassischen septischen oder aseptischen oder sonstwie faßbaren Endothel- bzw. Gefäßwandläsion. Diese Thromben beschränken sich aber mehr oder weniger auf den Ort der Schädigung und schreiten nicht beliebig fort, sie sind auch weitgehend vom Zustand allgemeiner oder lokaler Kreislaufbedingungen unabhängig. Erst ihr weiteres Wachstum untersteht dann den Gesetzmäßigkeiten allfällig sich ändernder Blutströmung, und die durch den Thrombuskopf bedingten Veränderungen der Gerinnungsfähigkeit des Blutes (Thrombinauspressung).

5. Unter dem Einfluß der systematisch durchgeführten Antikoagulantientherapie wird sich das pathologisch-anatomische Bild der Fernthrombose modifizieren. Vielleicht werden aber auch die Erfahrungen dieser Therapie erneut die Auffassungen über die Pathogenese der Thromboembolie revisionsbedürftig machen.

Apitz, K. Zbl. allg. Path. path. Anat. 50, 9 (1931), Z. exp. Med. 101, 552 (1937); 102, 202 (1937); 105, 89 (1939), Kolloid-Z. 85, 196 (1938). Virchows Arch. 313/314, 28 (1947). – *Apitz, K.*, und *Thelen, A.* Z. exp. Med. 103, 417 (1938). – *Aschoff, L.* Vorträge über Pathologie XI. Über Thrombose, S. 230. G. Fischer, Jena 1925. – *Brass, K.* Frankfurt. Z. Path. 56, 74 (1942). – *Brass, K.*, und *Sandritter, W.* Frankfurt. Z. Path. 61, 98 (1949/50). – *Dietrich, A.* Thrombose. Ihre Grundlage und ihre Bedeutung. Verlag J. Springer, Berlin und Wien 1932, Virchows Arch. 307, 281 (1941). – *Evans, J. A.*, und *Dee, J. F.*: New Engl. J. Med. 238, 1 (1948), zit. nach Merz 1949, S. 77. – *Feller, A.* Wien. klin. Wschr. 1934, 1473. – *Frimann-Dahl* zit. nach Brass. – *Garbin* zit. bei Spain. – *Geissendorfer, R.*: Thrombose und Embolie. Verlag J. A. Barth, Leipzig 1935. – *Gelinsky, G.* Ziegl. Beitr. 104, 11 (1940). – *Gery, L.*, *Fontaine, R.*, und *Blum, E.* Presse méd. 1940, No 35. – *Hillemanns, H. G.* Arch. KreislForsch. 17, 309 (1951). – *Jurgens, R.* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 58. Kongr. 1952, S. 492; Dtsch. med. Wschr. 61, 49 (1953). – *Koller, Th.* Schweiz. med. Wschr. 72, 1008 (1942), 73, 85 (1943), Geburtsh. u. Frauenheilk. 11, 13 (1951). – *Kuhn, K. J.* Grenzgeb. Med. 41, 329 (1929). – *Lenggenhager, K.* Weitere Fortschritte in der Blutgerinnungslehre. Verlag G. Thieme, Stuttgart 1949. – *Leriche, R.*: Les embolies de l'artère pulmonaire et des artères des membres. Masson et Cie, Paris 1947. – *Merz, W. R.* Helv. chir. Acta 16, Suppl. VI (1949), Gynaecologia (Basel) Suppl. ad Vol. 130 (1950). – *Morton, J. J.*, *Mahoney, E. B.*, und *Mider, G. B.* Ann. Surg. 125, 590 (1947). – *Neumann, R.* Virchows Arch. 301, 708 (1938). – *Quick, A. J.* Surg. Gynec. Obstet. 91, 296 (1950). – *Raeburn, C.* Brit. med. J. 1951/2, 517. – *Recklinghausen, F. v.* Virchows Arch. 100, 503 (1885). – *Ribbert, H.* Dtsch. med. Wschr. 1912, Nr. 34. – *Roessle, R.* S. B. preuß. Akad. Wiss. 1935, IV, Virchows Arch. 300, 180 (1937). – *Rutishauser, G.* Gynaecologia (Basel) 138, 171 (1954). – *Sarafoff, D.* Arch. klin. Chir. 161, 493 (1930). – *Singer, R.* Dtsch. Arch. klin. Med. 164, 175 (1929). – *Spain, D. M.* und *Moses, I. B.* Amer. J. med. Sci. 212, 707 (1946). – *Virchow, R.* Thrombose und Embolie. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Verlag Grote, Hamm 1862, S. 219. – *Wright, G. P.* Introduction to pathology, Chap. XV, Thrombosis, S. 252. Verlag Longmans Green Co., London 1950. – *Wright, I. S.* Circulation 5, 161 (1952). – *Zahn, W.*: Virchows Arch. 62, 81 (1875). – *Zenker, K.* Ziegl. Beitr. 17, 448 (1895). – *Zinck, K. H.* Virchows Arch. 296, 289 (1936).

Zusammenfassung. Es wird zunachst auf die Beiträge hingewiesen, welche die pathologische Anatomie zum Problem der Thrombose und Embolie beigesteuert hat. Einige statistische Angaben aus dem Untersuchungsmaterial des pathologischen Institutes Basel geben Auskunft uber die Frage der Häufigkeit von Thrombose und Embolie, wobei die Untersuchungsperiode von 1910-1929 (*R. Roessle*) mit der von 1940–1952 verglichen wird. Ferner werden Angaben gemacht, wie oft todliche Embolien ohne klinisch bek... Weiter werden die ...
Häufigkeit der Thrombose ...

besprochen. Im weiteren wird uber die Rolle der Gefäßwand ... gegliedert. Es wird auch die ... Beginn der Thrombose und Auftreten der Embolie in Venen, Arterien und im Her...

... geforderte haben. ... die Lösung der Frage der Thromboseentstehung

R... pro... de... de Pathologie de l'Université de Bâle ... quelques données statistiques tirées du matériel des thromboses et des embolies durant ... peuvent nous renseigner sur la fréquence ... 1940 à 1952 ...
sans th...
Institut ...
... cas de thromboses de cet ...

Summary. The authors show what pathologic anatomy has contributed to the problem of thrombosis and embolism. Statistic data from the pathologic anatomic institute of the University of Basle covering the ... and from 1940-1952 ... The authors mention ... The classification ...
... thrombosis occurs in veins, arteries or heart is discussed and also the microscopic relationship between fresh thrombosis and vessel wall is shown. Finally the author investigates what latest knowledges in physiology of coagulation have contributed to the solution of the problem of thrombosis in man.

Diskussion

W. Sandritter, Frankfurt a. M. (Deutschland) Es wird darauf hingewiesen, daß die Häufigkeitskurve der todlichen Lungenembolien vom Jahre 1900–1953 im Sektionsmaterial des pathologischen Institutes von Frankfurt a. M. den gleichen Verlauf zeigt, wie die von *Werthemann* demonstrierte

Kurve. Im Gegensatz zu *Werthemann* finden wir aber keinen Einfluß der fortschreitenden Altersumschichtung der Bevölkerung auf die Emboliehäufigkeit, sondern wir sehen im wechselnden Ernährungszustand der Bevölkerung einen der wesentlichsten Faktoren, die die Emboliehäufigkeit beeinflussen. Bei Berechnung der zu erwartenden Emboliehäufigkeit auf Grund des wechselnden Ernährungszustandes findet man eine gute Übereinstimmung mit der Zahl der tatsächlich aufgetretenen Embolien (*Brass* und *Sandritter* Frankfurt Z Path. 1948) Einen weiteren wesentlichen Faktor sehen wir im Einfluß des Wetters. Wir fanden bei labilen Aufgleitvorgängen, Warm- und Kaltfronten statistisch gesichert häufiger Embolien als bei andern Wetterlagen oder Zeiten ohne Wetterstörungen. Hierbei wurden wiederum gutgenährte Menschen häufiger von Embolien betroffen als schlecht genährte (*Sandritter* und *Becker* Dtsch med Wschr. 1953).

H. G. Hillemanns, Freiburg (Deutschland) Vor kurzem habe ich am Freiburger pathologischen Institut gleiche Untersuchungen über die Häufigkeitsschwankungen tödlicher Embolien seit 1911 durchgeführt. Wir fanden ebenfalls periodische Schwankungen der Emboliehäufigkeit im Sektionsgut, die wir statistisch sichern konnten. Höhepunkte der Emboliehäufigkeit waren die Jahre vor den beiden Weltkriegen. Mit Fortschreiten der Kriege sank die Kurve ab zu Tiefstwerten in den Nachkriegsjahren und stieg nach der Inflation 1924 und nach der Währungsreform 1948 erneut zu Werten an, die die Vorkriegshöhe erreichten. Alters- und Geschlechtsverschiebungen waren ohne Einfluß. Der Ernährungszustand des Obduktionsgutes wurde unter Benutzung des Rohrer-Index, erstmals nach Umrechnung in Prozente der Altersnorm jeden Geschlechtes bestimmt. Es zeigte sich, daß 1946-1948 bei den schlechten Ernährungsverhältnissen ein völliger Ausfall der Gutgenährten unter den Sektionen vorhanden war Da die Dicken fast doppelt so stark zur tödlichen Embolie neigen wie die Mageren, fehlten diese am meisten gefährdeten Gewichtsklassen in den Hungerjahren. Dies konnten wir statistisch sichern und finden somit in der Ernährungslage der Bevölkerung eine Hauptursache der periodischen Häufigkeitsschwankungen von Lungenembolien Daß bei dem ausgeglichenen Wirtschaftsleben der Schweiz im benachbarten Basel ähnliche, wenn auch nicht so extreme Schwankungen vorgefunden wurden, ist von besonderem Interesse

Etude morphologique et histochimique de la paroi vasculaire, siège de thrombose expérimentale

E Revelli et G Fanzago

Clinique Obstetricale et Gynecologique de l'Université de Turin (Italie) – Directeur: Prof G. Dellepiane

Les auteurs ont entrepris cette recherche dans le but de déterminer les modifications histologiques et histochimiques de la paroi veineuse, où, par une technique spéciale, ils provoquaient le thrombus Une attention particulière a été accordée aux modifications qui avaient lieu dans le thrombus après un traitement anticoagulant à l'aide de préparations héparimques, fibrinolytiques et dicoumaroliques Une trentaine de grosses lapines ont été employées comme animaux d'expérience

La technique consistait à isoler les deux veines fémorales de l'animal, sous narcose à l'éther, et a ralentir la circulation du sang par deux ligatures appliquées à 2 cm environ l'une de l'autre On serrait avec des pinces la partie intermédiaire Les deux ligatures étaient laissées in situ, afin d'avoir la situation exacte au moment de son extirpation qui avait lieu, dans le même groupe de lapines, à des intervalles différents Nous avons ainsi pu obtenir un film en miniature sur la formation du thrombus dans le temps et sur son comportement à la suite d'une thérapie anticoagulante

Les segments de veine extirpés étaient sectionnés en série et soumis à des traitements divers afin de permettre leur étude morphologique et histochimique.

Nous avons divisé les animaux d'expérience en deux grands groupes

a) dans le premier groupe, la formation du thrombus jusqu'à son organisation complète était réalisée en 7–9 jours environ avec ou sans l'emploi de substances coagulantes,

b) dans le deuxième groupe, on étudiait l'action des anticoagulants, administrés toujours par voie intraveineuse en doses diverses, sur le thrombus organisé. Les anticoagulants employés étaient les suivants: 1. héparine (liquemine),

2. fibrinolytiques (varidase),

3. dérivés du dicoumarol (marcoumar).

Tant dans le premier groupe que dans le deuxième, nous avons toujours exécuté le prélèvement des veines après des temps différents de façon à avoir une vision complète de la lyse des thrombus.

Les colorations par hématoxyline-éosine nous permettaient l'étude morphologique des préparations. L'étude histochimique se faisait par la recherche de la phosphatase alcaline, des «Mastzellen» et de la substance chromotrope

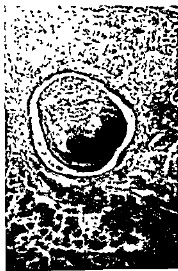
La question a été aussi posée du point de vue histochimique, parce que l'étude de la formation du thrombus et de sa lyse, tout en présentant plusieurs points obscurs, pouvait nous livrer des éléments très intéressants tant en ce qui concerne la morphogenèse que la pathogenèse.



a



b



c



d

Fig. 1. Ces microphotographies reportent quatre tableaux morphologiques du thrombus dans son procès de formation (a), d'organisation (b, c) et de lyse (d).

La formation du thrombus et sa lyse sont illustrées par quelques microphotographies (voir fig 1).

Un point restait toutefois à élucider comment la lyse se déroulait. Dans ce but, nous avons coloré de nombreuses préparations par la méthode de Gomori pour la phosphatase alcaline. Dans nos recherches nous avons pris en considération les modifications évidentes de l'activité de la phosphatase.

S'il est vrai, selon l'avis de *Kerpola*, que la présence des phosphates dans les cellules signifie vieillissement et fin biologique des mêmes cellules, ce fait pourrait, d'une certaine façon, expliquer le facteur lyse.

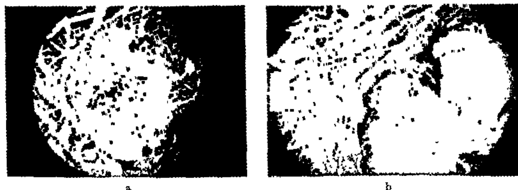


Fig. 2. Deux aspects histochimiques présentant la reaction phosphatasique positive dans les cas de lyse initiale (a) avec les cellules macrophagiques très évidentes et de lyse totale du thrombus organisé (b).

Cette étude nous a conduit à quelques considérations que nous allons résumer ici.

1 Par la méthode de Gomori que nous avons employée, une réaction phosphatasique négative a toujours été présente dans les cas où le thrombus était précoce et ou le thrombus jeune était en voie d'organisation.

2 Une réaction phosphatasique légèrement positive a été observée dans les cas où le thrombus, sous l'action des anticoagulants, tendait à la lyse

Dans ces cas nous avons remarqué une concentration de phosphatase assez élevée dans la paroi vasculaire, mais surtout dans les cellules (macrophages).

3 Les cellules macrophagiques présentaient une réaction phosphatasique, surtout en relation avec la membrane délimitant les cellules citées, dont un certain nombre a un noyau bien coloré par la réaction à la phosphatase

D'après ce que nous venons de dire, on croit pouvoir affirmer que s'il y a un thrombus, il n'y a pas de phosphatase. Là où il y a une lyse, la phosphatase est présente.

Tout en restant donc sur le plan des suppositions, la lyse du thrombus pourrait être déterminée par la présence de phosphatases qui, selon *Kerpola*, détruiraient les cellules.

Toujours du point de vue histologique, nous avons examiné le comportement de la substance chromotrope et des «Mastzellen» On a exécuté des préparations colorées au bleu de toluidine 0,05%

Malgré le grand nombre de recherches exécutées, nous n'avons pu mettre en évidence ces substances, ni pendant la formation du thrombus ni pendant sa lyse.

Résumé. Les auteurs ont entrepris une étude expérimentale morphologique et histochimique de la partie de paroi veineuse où, au moyen d'une technique adéquate, ils avaient

déterminé la formation d'un thrombus. On a mis en évidence surtout les modifications dans le thrombus à la suite de la thérapie anticoagulante avec des hépariniques, fibrinolytiques et dicoumaroliques.

Les auteurs ont ainsi pu suivre tout le procès de la formation du thrombus, de son organisation et surtout de sa lyse à la suite de la thérapie avec les divers anticoagulants.

Du point de vue histochimique, l'apparition de cellules macrophagiques et la désagrégation des cellules fibroblastiques du thrombus organisé, siège d'intense réaction phosphatasique, ont été particulièrement étudiées pendant la lyse,

Les résultats obtenus permettent d'affirmer que seulement là où il y a lyse du thrombus, la phosphatase est présente. Les recherches sur le comportement de la substance chromotrope et des «Mastzellen» n'ont mis en évidence ces substances ni pendant la formation du thrombe, ni pendant la lyse.

Summary. The authors performed an experimental morphologic and histochemical investigation of the segment of venous wall, where, by an adequate technique, they induced [illegible] thrombus, above all of its lysis after treatment with the various anticoagulating preparations.

From the histochemical point of view, the apparition of macrophagic cells and the disintegration of the fibroblastic cells of the organised thrombus, seat of an intense phosphatasic reaction were specially studied during the lysis.

The results suggest that only where there is a lysis of the thrombus, a phosphatase is present. [illegible] ›pe substance and "Mastzellen" [illegible] the thrombus nor during the lysis.

Zusammenfassung. Die Verfasser fuhrten eine experimentelle morphologische und histochemische Untersuchung des Abschnittes der Venenwand durch, an der sie durch eine geeignete Methode die Bildung eines Thrombus angeregt hatten, mit besonderer Berucksichtigung der im Pfropfen nach antikoagulierender Therapie (Heparin, fibrinolytische und Dicumarolverbindungen) stattfindenden Veränderungen.

Auf diese Weise wurde der ganze Prozeß der Pfropfbildung, seiner Organisierung und besonders seiner Lysis nach antikoagulierender Behandlung verfolgt.

Histochemisch wurde das Vorkommen makrophagischer Zellen und die Zersetzung der fibroplastischen Zellen des organisierten Pfropfes, die eine starke Phosphatasereaktion zeigen, wahrend der Lysis besonders untersucht.

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß nur dort, wo eine Lysis des Thrombus besteht, auch Phosphatase vorhanden ist. Die ausgeführten Untersuchungen über das Verhalten der chromotropen Substanz und der Mastzellen haben diese Substanzen weder im Laufe der Pfropfbildung noch während der Lysis feststellen lassen.

Mural Thrombosis in Arteries

J. B. Duguid
University of Durham (England)

The frequency of arterial thrombosis in man has never been fully realised because mural thrombi, which are by far the commonest form, have so often been overlooked or mistaken for some other form of arterial disease. This has been due to our failure in the past to recognise one of the most important principles of arterial pathology:—When fibrin is deposited on the internal surface of an artery it becomes covered with endothelium and thus incorporated in the intima, so that the subsequent changes occurring in it appear as if they were in the vessel wall rather than on the surface. Consequently, mural thrombi have commonly been mistaken for some form of degeneration of the arterial tissues.

Mural thrombi differ from other forms because, situated as they are in vessels which are still in circulatory activity, they are exposed to the blood pressure and to the movements of pulsation. Organisation in them tends to be retarded, and the fibrin and other material of which they are composed are compressed into masses of hyaline substance. In time these undergo fatty changes and from then their identity is obscured by the process we know as atherosclerosis.

Large mural thrombi when newly formed are easily recognised, but they are comparatively rare. The majority consist of no more than thin, often microscopic, layers of fibrin or platelets which, even when on the surface, are easily overlooked, but when covered with endothelium look like layers of hyaline fibrous tissue in the intima. Individually they may add little to the thickness of the vessel walls, but since thrombosis tends to be a recurring condition, with successive layers of fibrin deposited one on top of another, progressive thickenings are produced, and these in the medium sized and smaller arteries may lead to narrowing of the lumina. Such is the essence of the atherosclerotic process, at least in its advanced stages.

In the past we have been accustomed to look on arterial thrombosis as an occasional fatal complication of atherosclerosis, but we must now regard it as a factor in the pathogenesis of that condition. In almost any advanced lesion in the aorta or coronary arteries we may see evidence of recurring mural thrombosis with one layer superimposed on another and, when the principle of the incorporation of surface deposits is appreciated, it becomes clear that arterial thrombosis is a much more frequent occurrence in adult life than we have ever been led to imagine.

The reader showed a series of microphotographs illustrating the report.

Summary. The reader illustrates the principle that when a mural thrombus forms in an artery it becomes covered with endothelium so that it is incorporated in the wall, with the result that when it is subsequently organised it forms a fibrous thickening of the intima.

Zusammenfassung. Der Vortragende erklart, daß ein wandständiger Thrombus in einer Arterie langsam mit Endothel uberzogen und somit in die Gefäßwand eingeschlossen wird. So ergibt dann die spater erfolgende Organisation eine fibrinöse Verdickung der Intima.

Résumé. L'auteur expose le principe selon lequel un thrombus mural formé dans une artère est couvert peu à peu par l'endothélium finissant ainsi par être incorporé dans la paroi. Il en résulte, après organisation, un épaississement fibreux de l'intima.

Les altérations de l'endothélium dans la thrombose artérielle

G. Impallomeni

Ospedale Maggiore di S. Giovanni Battista e della Città di Torino (Italia)
Divisione chirurgica – Direttore. Prof. M. Mairano

Dans les artériopathies des extrémités il se produit très facilement une thrombose artérielle de sorte que ces maladies sont aussi appelées thrombo-angéites.

Parmi les différentes causes déterminant cette thrombose, les altérations de l'endothélium précoces et graves ont une grande importance.

J'ai étudié ces altérations en prélevant les artères d'extrémités atteintes de gangrène d'origine artériopathique, immédiatement après l'amputation.

Je n'ai pas exécuté de coupes histologiques transversales mais des préparations où l'endothélium peut être examiné en surface.

La méthode que j'ai pratiquée est une modification de celle suivie par *O'Neill* pour étudier l'endothélium des veines

L'artère est mise à plat avec une technique particulière et fixée à un petit châssis de verre ou de

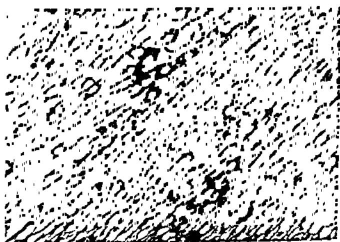
[illegible]

seau, montée sur verre, est successivement fixée, déshydratée, rendue transparente au moyen du

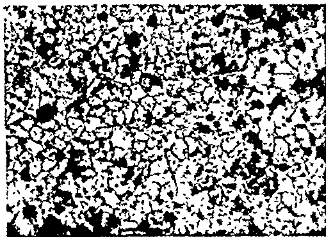
[illegible]

malgré les traitements, avaient abouti à la gangrène

Cependant l'examen de nombreuses coupes d'artère fémorale, poplitée ou tibiale a permis de trouver des lésions à des stades relativement précoces et j'ai pu reconstituer avec une certaine approximation les différents degrés des altérations endothéliales artériopathiques



cellules fortement colorée par le nitrate d'argent; les noyaux de forme ovoide paraiss...
d'ombres négatives (260×)



;. 2. Surface endothéliale d'artère fémorale superficielle non thrombosée Femme de 49 ans, atteinte gangrène humide au tiers inférieur de la jambe Cellules endothéliales irrégulières, exfoliées en quelques points; dépôts de fibrine en relation avec la substance cimentaire (260×).

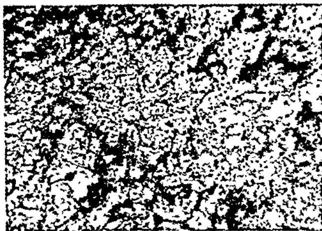


Fig 3. Sujet diabétique de 78 ans, atteint de gangrène au pied Artère fémorale superficielle non thrombosée Cellules endothéliales avec substance cimentaire faiblement dessinée Noyaux de volume et forme assez différente, quelques-uns pycnotiques Nombreux petits dépôts de fibrine (260×).

Les sujets examinés comprennent des cas d'artériopathies juvéniles, d'artériopathies artériosclérotiques et d'artériopathies diabétiques.

J'ai cependant observé que, dans tous les types d'artériopathies examinés, les lésions endothéliales sont semblables J'ai alors réuni en une seule catégorie les modifications endothéliales, sans faire de distinction entre les différents types d'artériopathie.

Le plus jeune des sujets examinés avait 30 ans, le plus vieux 88 ans

L'endothélium artériel normal est formé d'une mosaïque régulière de cellules rhomboïdales, avec l'axe le plus long dans la direction de l'axe du vaisseau (fig 1). Par la coloration photographique, la substance cimentaire est fortement colorée, le protoplasma est grisâtre et les noyaux apparaissent sous forme d'ombres négatives.

Les premières altérations de l'endothélium dans les artériopathies consistent en des modifications de forme et de disposition cellulaires. Les cellules endothéliales prennent ordinaire-

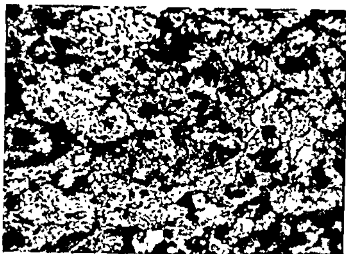


Fig. 4. Même cas que celui de la fig. 2. Artère poplitée non thrombosée. Lésions endothéliales plus avancées. Chute de lambeaux endothéliaux plus vastes. Abondants dépôts de fibrine. On note des zones de dégénérescence graisseuse de la paroi (260×).

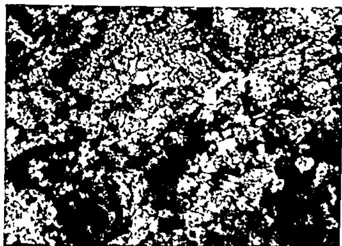


Fig. 5. Homme de 50 ans atteint de gangrène artériosclérotique. Artère fémorale non thrombosée. Cellules endothéliales en bonne partie détruites. Abondants dépôts de fibrine. En quelques points, encore partiellement recouvertes d'endothélium des zones de dégénérescence graisseuse sont clairement visibles (260×).

ment une forme arrondie et leur volume est souvent très varié (fig. 2). A la substance cimentaire adhèrent des dépôts de fibrine et de plaquettes qui peuvent aussi former des amas assez volumineux. Parfois, la substance cimentaire est peu évidente et les limites cellulaires indistinctes (fig. 3). Les noyaux ont perdu leur forme ovoïde régulière et ils ont des dimensions différentes, quelques-uns étant nettement pycnotiques.

On voit déjà dans ces microphotographies, qui représentent des stades relativement précoces de souffrance endothéliale, que les altérations sont graves et diffuses.

Ensuite commence la chute de lambeaux d'endothélium plus ou moins grands (fig. 4) et la quantité de fibrine adhérant à la paroi augmente.

La paroi du vaisseau, surtout dans les formes artériosclérotiques, manifeste en maints

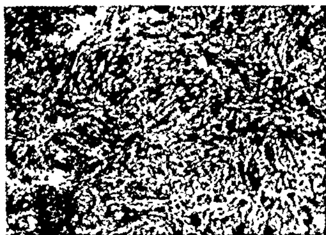


Fig 6. Sujet de 88 ans atteint de gangrène artérioscléroticque Artère fémorale thrombosée L'aspect de cet endroit de la préparation est celui d'une zone de régénération endothéliale. Les cellules sont fuselées et disposées en faisceaux de directions variées En quelques points on voit des zones de dégénérescence graisseuse (100×)



Fig. 7. Agrandissement de la microphotographie précédente (260×).

endroits une grave dégénérescence graisseuse (fig. 5) Aux endroits où cette dégénérescence est le plus accentuée, l'endothélium a complètement disparu.

Dans les artères gravement frappées par le processus artériopathique, même s'il n'y a pas encore de thrombose, l'endothélium a presque entièrement disparu, seuls de rares îlots d'endothélium survivant encore

Parfois, particulièrement dans les artères thrombosées, l'endothélium montre des signes de tentatives de régénération Les cellules endothéliales ont une forme fuselée, se réunissent en faisceaux qui tendent à envahir les zones découvertes et à reconstruire une surface endothéliale

Les surfaces récemment recouvertes présentent encore des cellules endothéliales fuselées, disposées en faisceaux souvent tourbillonnants (fig 6 et 7).

Des tableaux de ce genre sont assez semblables à ceux qu'on a observés dans les thrombophlébites, dans les zones de régénération endothéliale

éléments d'endothélium, on arrive bientôt à sa destruction complète, malgré les tentatives de régénération.

Tout cela correspond à l'évolution clinique, qui révèle la facilité de formation de la thrombose. A mon avis, il est vraisemblable qu'une des causes les plus importantes de cette thrombose réside précisément dans les altérations endothéliales graves de ces artères.

J'ai aussi remarqué que plus on s'éloigne vers la périphérie plus les altérations endothéliales sont graves et diffuses.

Même dans les artères thrombosées des îlots d'endothélium, dont quelques-uns montrent clairement des signes de régénération, survivent.

Donc dans les artères, aussi bien que dans les veines, l'endothélium ne tire pas uniquement sa nourriture du sang qui y circule.

Les graves lésions de l'endothélium dans les artériopathies sont probablement dues: 1. à l'altération de la paroi artérielle, 2. à l'altération des vasa vasorum, 3. à d'autres causes, provoquant des lésions de la paroi artérielle.

Impallomeni, G. Minerva cardio-angiol (Torino) 2, 120 (1954). – *O'Neill, J. F.* Ann Surg 126, 270 (1947) – *Samuels, P. B., Samuels, B. M., et Webster, D. R.* Lab. Invest. 1, 50 (1952). – *Samuels, P. B., et Webster, D. R.* Ann. Surg. 136, 422 (1952)

Résumé. L'auteur a étudié l'endothélium artériel sur les vaisseaux de dix membres inférieurs amputés par suite de gangrène artéritique. Les premières altérations de l'endothélium artériel consistent en modifications de forme et disposition cellulaire. La substance cimentaire des cellules est parfois peu évidente souvent des dépôts de fibrine y adhèrent. Ensuite s'initie la chute de zones d'endothélium et enfin dans les artères gravement frappées par le processus artériopathique, même si elles ne sont pas encore thrombosées, l'endothélium a presque entièrement disparu.

Il est vraisemblable d'admettre qu'une des causes les plus importantes de la thrombose qui se vérifie si souvent dans les artériopathies, consiste précisément dans les graves altérations endothéliales constatées.

Parfois, particulièrement dans les artères thrombosées, l'endothélium manifeste des signes de tentatives de régénération. Les zones récemment recouvertes de l'endothélium présentent des cellules endothéliales fusées, disposées en faisceaux ayant souvent une direction tourbillonnante.

Summary. The author has studied the arterial endothelium in ten lower limbs amputated on account of arterial gangrene. The first changes in the arterial endothelium were found to be modifications in the form and disposition of the cells. The intercellular cement substance was in some instances inconspicuous: there were frequently adherent deposits of fibrin. This stage was followed by disintegration of the endothelial layers in the arteries severely affected by the arteriopathic process. Even in the absence of thrombosis formation the endothelium had almost completely disappeared.

It is probable that one of the most important causes of the thrombosis occurring so often in arteriopat[illegible]

Sometimes, [illegible]

regeneration. [illegible]

cells arranged in bundles and often forming eddies.

Zusammenfassung. Das arterielle Endothel wurde an zehn wegen gangranöser Arteriitis amputierten unteren Extremitaten untersucht. Die ersten Veränderungen des Endothels der Arterien bestehen in Modifikationen der Form und der Anordnung der Zellen. Die Kittsubstanz ist manchmal wenig auffällig, oft haften ihr Fibrindepots an. Darauf beginnen sich Zerfallszonen des Endothels zu zeigen, und schließlich ist in den vom pathologischen Prozeß schwer befallenen Arterien das Endothel fast vollständig verschwunden, selbst wenn die Arterien als solche noch nicht thrombotisch sind Es ist sehr wahrscheinlich, daß einer der wichtigsten Grunde fur die sich bei Arterienerkrankungen zeigende Thrombose eben diese weitgehende Veranderung des Endothels ist Manchmal, besonders in thrombotischen Arterien, zeigt das Endothel Anzeichen einer Regeneration Die Zonen, welche frisch durch Endothel uberdeckt wurden, zeigen zu Bundeln verschmolzene Endothelzellen, die oft wirbelartig angeordnet sind.

Les altérations de l'endothélium dans la thrombose veineuse

G. Impallomeni

Ospedale Maggiore di S Giovanni Battista e della Città di Torino (Italia)
Divisione chirurgica – Direttore Prof M Mairano

Les altérations de l'endothélium dans la thrombose veineuse ont été jusqu'ici peu étudiées au point de vue histologique. D'ordinaire, on exécute des coupes histologiques perpendiculaires à l'axe du vaisseau L'endothélium se réduit alors à un mince ourlet et les manipulations nécessaires altèrent souvent la fragile membrane endothéliale.

On peut réaliser une étude bien plus soignée en mettant la veine à plat pour examiner l'endothélium en surface. C'est la méthode que j'ai suivie dans mes recherches.

Méthode de préparation et de coloration de l'endothélium veineux

La méthode que j'ai suivie dans la préparation et la coloration de l'endothélium veineux est une modification de celle de *O'Neill*, *Samuels* et coll et elle consiste essentiellement en une imprégnation au nitrate d'argent suivie de l'exposition à la lumière, du développement et du fixage d'après la technique photographique habituelle

Casuistique

Le matériel (290 veines) a été prélevé sur des patients operés au Centre de Phlebologie de l'Hôtel Dieu de St-Baptiste et de la Ville de Turin Les patients dont les veines ont été examinées, avaient été opéres pour des affections veineuses diverses

- 143 patients etaient atteints de varices essentielles simples ou compliquées (varico-phlebite exclue)
- 93 patients étaient atteints de thrombophlébite variqueuse plus ou moins étendue
- 38 patients étaient atteints de syndrome post-phlébitique (intervention, ligature de veines profondes)
- 16 patients etaient atteints d'artériopathie (intervention désobstruction artérielle ou amputation).

Le tableau histologique de l'endothelium a ete tiré de l'examen de 10 patients operés aux extrémites pour des maladies n'interessant pas le système circulatoire

On voit par là qu'il s'agit d'un matériel très abondant, où les affections veineuses, particulièrement les thrombophlébites, s'étaient formées naturellement et n'avaient pas été provoquées artificiellement par des piqûres sclérosantes, ou par des traumatismes.

Cela représente un énorme avantage, car on ne peut presque jamais superposer les conditions expérimentales à celles de la maladie naturelle, ce qui est particulièrement vrai en ce qui concerne les thrombophlébites.

Tableau histologique normal de l'endothélium veineux

L'endothélium normal (fig. 1) ressemble à une mosaïque formée de cellules rhomboïdales dont l'axe principal suit la direction de l'axe du vaisseau. Le protoplasma est finement granulé et les noyaux sont régulièrement ovales. Dans les veines normales on peut observer des cellules endothéliales énormément plus grandes que les autres (fig. 2), ayant au centre plusieurs noyaux et parfois plusieurs groupes de noyaux. Entre les cellules endothéliales gigantesques et les cellules endothéliales communes il y a toute une gamme de cellules bi- et plurinucléées. Dans la même préparation, il peut y avoir de larges zones sans cellules endothéliales géantes et d'autres où elles sont très nombreuses.

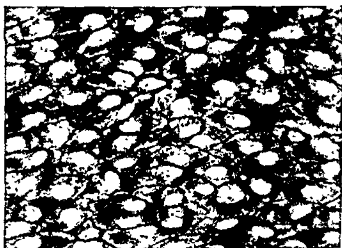


Fig 1 Endothélium veineux normal. Coloration photographique (350×)

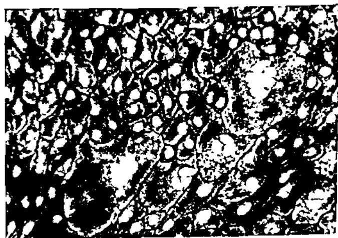


Fig. 2. Endothélium veineux normal. Présence de cellules endothéliales géantes (260×).

Tableau histologique de l'endothélium dans la thrombose veineuse

Le tableau histologique de l'endothélium dans la thrombose veineuse est tiré de veines prélevées chez des patients atteints de varicophlébite spontanée.

Seuls les tableaux finaux de la reconstruction de l'endothélium sont tirés des veines fémorales ou poplitées de patients opérés pour un grave syndrome post-phlébitique. Je crois cependant que le tableau histologique endothélial de la thrombose profonde ne diffère pas de celui de la thrombophlébite superficielle, à cause de l'analogie étiologique, anatomo-pathologique et en partie aussi clinique entre les deux processus.

A mon avis, dans une thrombophlébite il faut distinguer trois zones

1. La zone directement frappée par le processus où il existe un thrombus adhérant à la paroi; cette paroi même participe au processus par des réactions inflammatoires remarquables et le tissu périveineux est, lui aussi, enflammé Autrement dit, il existe un thrombus, une phlébite et une périphlébite.

Cette zone peut être appelée zone de la thrombo-phlébite proprement dite.

2. Une *zone adjacente à la précédente où il existe une thrombose avec thrombus non* adhérant à la paroi et où la paroi même ne démontre macroscopiquement aucune réaction. On peut l'appeler «zone de la thrombose».

3. Une zone plus éloignée de la partie atteinte de thrombophlébite où macroscopiquement [illegible]

Dans chacune de ces trois zones l'endothélium présente des tableaux différents et caractéristiques.

Zone de la stase veineuse. Macroscopiquement dans cette zone la veine paraît normale et le sang qu'elle contient est fluide. L'examen microscopique de l'endothélium met cependant en évidence des altérations consistant en une précipitation plus ou moins abondante de fibrine et d'éléments corpusculés du sang en relation avec la substance cimentaire des cellules endothéliales (fig 3). Rarement, on y constate la chute de petits lambeaux d'endothélium Dans cette zone on remarque plutôt fréquemment la présence de cellules endothéliales géantes polynucléées qui sont aussi présentes dans les veines normales. Mais, dans cette zone, leur fréquence et leurs dimensions sont insolites (fig 4).

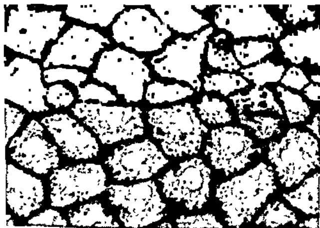


Fig. 3. Zone de la stase veineuse. Précipitation de fibrine en relation avec la substance cimentaire (350 ×).



Fig. 4 Zone de la stase veineuse. Présence de cellules endothéliales géantes et de syncytiums endothéliaux (160×).

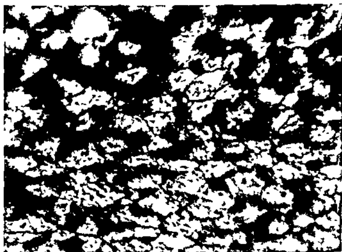


Fig. 5 Zone de la thrombose Abondants dépôts de fibrine qui tendent à recouvrir la surface endothéliale (350×).

Les altérations de cette zone de l'endothélium sont dues probablement au ralentissement du courant sanguin et elles cessent en effet soudainement après le confluent d'une grosse veine collatérale non thrombosée qui active le courant du sang. Ce qui démontre une fois de plus l'importance de la stase veineuse dans la genèse de la thrombophlébite et la participation directe et initiale de l'endothélium au processus

Zone de la thrombose. Dans cette zone, à l'examen macroscopique, la veine paraît normale, mais le sang qu'elle contient est coagulé et le thrombus n'adhère pas à la paroi. A l'examen microscopique, on remarque que l'endothélium est en grande partie conservé et il y a d'abondants dépôts de fibrine et d'éléments corpu

tendent à recouvrir la surface endothéliale (fig. 5).

s'exfolier et il est intéressant d'observer que la précipitation de la fibrine et des éléments corpusculés du sang n'est pas supérieure à celle qu'on vérifie dans les zones encore recouvertes d'endothélium.



Fig. 6 Zone de la thrombophlébite. Fragments de thrombus adherant fortement à la paroi; dans une petite zone, l'endothélium est conservé (40×)

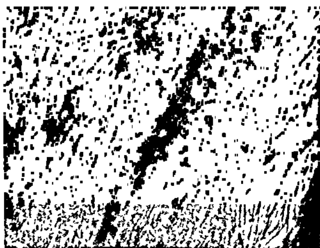


Fig 7 Zone de la thrombophlébite. Les cellules endothéliales ont commencé d'organiser le thrombus et paraissent fuselées, réunies en faisceaux (200×)

Cette zone de la thrombose veineuse peut exister même en l'absence de thrombophlébite. Ce sont-là les cas qu'on appelle phlébo-thrombose (*Ochsner*) qui donnent lieu si facilement [illegible] paroi [illegible] est en bonne partie détruit. [illegible] rvation, persistent cependant (fig 6) De là commence assez tôt l'organisation du thrombus et la reconstruction de l'endothélium lors de la recanalisation du thrombus Ces îlots persistent encore dans les points où le thrombus adhère étroitement à la paroi et dans des veines complètement thrombosées depuis plusieurs semaines Contrairement à ce qu'on affirme communément, cela démontre que les cellules endothéliales ne tirent pas leur nourriture uniquement du sang en circulation Et cela s'accorde avec les recherches de *O'Neill* qui a mis en évidence, sur les animaux d'expérience, les souffrances endothéliales après destruction complète des vasa venarum

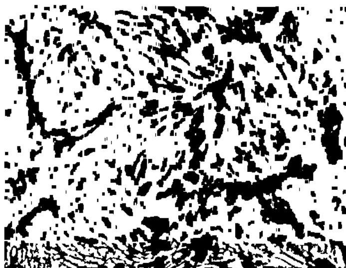


Fig. 8 Zone de la thrombophlébite. Reconstruction de l'endothélium à un stade avancé. les cellules endothéliales sont fuselées, disposées en faisceaux de directions variées, souvent tourbillonnantes (200×).

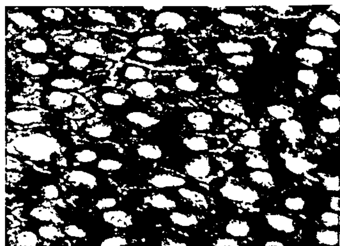


Fig. 9. Zone de la thrombophlébite Reconstruction parfaite de l'endothélium dans un thrombus veineux recanalisé (350×).

Au début de l'organisation du thrombus, les cellules endothéliales perdent leur aspect régulier de mosaïque. Elles deviennent fuselées, se réunissent en faisceaux et envahissent la partie périphérique du thrombus (fig 7). Puis suit la recanalisation du thrombus. C'est alors que l'endothélium tend à reconstruire une nouvelle surface endothéliale assumant une disposition en mosaïque (fig. 8).

Pourtant cette mosaïque est tout d'abord irrégulière et les cellules endothéliales conservent leur forme fuselée et leur disposition en faisceaux envahissant les surfaces encore privées d'endothélium et ayant souvent une disposition tournoyante. Des fragments de thrombus adhèrent encore à la paroi.

Par leur forme cellulaire et leur disposition en faisceaux, ces zones d'endothélium ont une ressemblance singulière avec les cultures d'endothélium.

Les surfaces endothéliales nouvellement parues reprennent ensuite la disposition régulière de l'endothélium normal et rien ne distingue l'endothélium normal de l'endothélium reconstitué (fig. 9).

Discussion

Selon les tableaux histologiques de l'endothélium veineux chez des sujets atteints de thrombophlébite, le début et le cours d'une thrombose veineuse superficielle ou profonde peut vraisemblablement s'établir de la manière suivante.

1. Le ralentissement du courant sanguin permet une faible précipitation de fibrine et de plaquettes en relation avec la substance cimentaire des cellules endothéliales. Le tableau histologique de ce stade correspond à celui de la troisième zone décrite ci-d [illegible] c'est-à-dire la zone de la stase veineuse. Ce stade ne donne pas [illegible]. thromboses massives, il ne provoque pas [illegible] integrum».

2. [illegible] une grande co[illegible] fragile, on passe à un deuxième sta[illegible] veineuse. Ce stade correspond à la deuxième zone décrite plus hau[illegible] zone de la thrombose. Le thrombus n'adhère pas à la paroi. La paroi présente des altérations consistant en une précipitation plus abondante de fibrine et d'éléments corpusculés du sang en correspondance avec la substance cimentaire des cellules endothéliales et la chute de petits lambeaux d'endothélium Dans cette période on a de faibles symptômes cliniques et des possibilités d'embolie par la présence d'un thrombus massif qui n'adhère pas à la paroi.

Le processus peut encore s'arrêter dans ce stade en donnant origine à ce qu'on appelle communément phlébo-thrombose (*Ochsner*)

3. Enfin, par la participation de la paroi et du tissu périveineux au processus thrombotique, on arrive aux tableaux classiques de la thrombophlébite Les tableaux histologiques endothéliaux ont été décrits plus haut et corres[illegible] ceux de la thrombophlébite variqueuse.

Clini[illegible] d'embolie est assez réduite. Qua[illegible] penser que l'embolie se détache non pas de cette zone de t[illegible]phlébite, mais des zones environnantes de thrombose simple où le thrombus n'adhère pas aux parois.

Le processus de guérison d'une thrombophlébite conduit à une organisation du thrombus, à une recanalisation de celui-ci et enfin à une reconstitution parfaite de l'endothélium.

Impallomeni, G. Minerva cardio-angiol. (Torino) 2, 120 (1954) – *O'Neill, J F.* Ann. Surg. 126, 270 (1947) – *Samuels, P B , Samuels, B M.*, et *Webster, R R* Lab. Invest. 1, 50 (1952). – *Samuels, P. B.*, et *Webster, D. R.* Ann Surg. 136, 422 (1952)

Résumé. L'auteur a étudié l'endothélium veineux en suivant la méthode de l'imprégnation avec le nitrate d'argent et du développement et fixage d'après la technique photographique.

Par cette méthode on met en évidence la substance cimentaire des cellules endothéliales: le protoplasma paraît grisâtre et les nucléus sont mis en évidence en ombre négative. La substance cimentaire est le point faible de la mosaïque endothéliale et en correspondance de cette substance se produit la première précipitation de fibrine et d'éléments corpusculés du sang.

La thrombophlébite aigue ne produit pas la destruction totale de l'endothélium: il en persiste de nombreuses petites îles d'où s'initie l'organisation du thrombus et la reconstruc-

struction d...
... normal de celui qui s'...

Summary. The author has studied the venous endothelium by means of silver nitra... impregnation developed and fixed according to photographic technique.
This method demonstrates the cement substance connecting the ... protoplasm appears greyish ...

... thrombophlebitis does not cause total destruction of the ... remain numerous islets which ...

... normal

Zusammenfassung. Die Untersuchung des ... mit Silbernitrat, Entwickeln und Fixieren na... die Kittsubstanz der Endothelzellen dargestellt. Das Protoplasma erscheint gräulich, und die Kerne zeigen sich als negative Schatten Die Kittsubstanz ist die schwache Stelle im Endothelialverband, und dort zeigt sich der erste Niederschlag von Fibrin und corpusculären Elementen des Blutes. Die akute Thrombophlebitis fuhrt nicht zu einer vollständigen Zerstorung des Endothels. Es bleiben viele kleine Inseln ubrig, von welchen der Aufbau des Thrombus und die Regeneration des Endothels bei der Rekanalisation des Thrombus ausgeht. Die Regeneration ist im Endzustand vollständig, und nichts unterscheidet das regenerierte Endothel vom normalen.

Die Morphologie der Thrombolyse an experimentellen Abscheidungs- und Gerinnungsthromben und an menschlichen Thromben

W Sandritter

Pathologisches Institut der Universität Frankfurt a. M. (Deutschland) – Direktor· Prof A. Lauche

Das gehäufte Auftreten von Thrombosen ...

... werden, daß das Heparin neben einer gerinnungshemmenden Wirkung auch thrombostatische und vielleicht thrombolytische Eigenschaften in sich birgt. Diese Moglichkeit einer Wiederauflosung von Thromben mussen wir auf das durch Heparin aktivierte fibrinolytische Potential des Blutes zuruckfuhren. Fur den morphologischen Betrachter steht dieser Fragenkreis im Vordergrund des Interesses, da man erwarten muß, daß diese Thrombolyse mit gestaltlich faßbaren Veranderungen einhergeht.

Wir haben uns in einer größeren Untersuchungsreihe mit den morphologischen Veränderungen beschäftigt, die bei der heparinindizierten Fibrinolyse an experimentellen Ab-

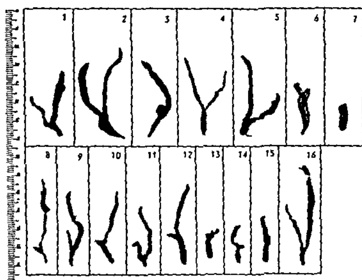


Abb. 1. – Oberste Reihe: Gerinnungsthromben, die aus der Vena jugularis gewonnen wurden 1 und 2 sind eine Stunde nach der Thrombininjektion entnommen 3 sechs Stunden danach, 4 nach zwölf Stunden, 5 und 6 nach vierundzwanzig Stunden Man sieht, daß bis Nr. 5 alle Thromben die gleiche Größe haben, während 6 und 7 durch Spontanfibrinolyse stark verkleinert sind. – Untere Reihe: heparinbehandelte Gerinnungsthromben, die in Abhängigkeit von der gegebenen Dosis (8–12 tausend Einheiten, 13–15 zweitausend Einheiten) stark verkleinert wurden 16 wurde trotz hoher Heparindosen in der Größe nicht reduziert, so daß in diesem Falle wahrscheinlich eine Insuffizienz des fibrinolytischen Systems vorlag.

scheidungs- und Gerinnungsthromben auftreten, und haben im Vergleich dazu eine große Zahl menschlicher Thromben aus dem laufenden Sektionsmaterial untersucht.

Experimentelle Gerinnungsthromben wurden durch Injektion von Thrombin in die herzwärts unterbundene Vena jugularis des Kaninchens erzeugt (Abb. 1). Bei der histologischen Untersuchung sieht man, daß die experimentellen Gerinnungsthromben nur aus Fibrin und Erythrocyten bestehen mit herdförmig eingelagerten Leukocyten Unsere besondere Aufmerksamkeit müssen wir der Oberfläche, insbesondere den Spitzen der Thromben widmen, da man erwarten kann, daß Abbauvorgänge dort am ehesten anzutreffen sind. Die Oberfläche nicht verkleinerter unbehandelter Thromben besteht aus Fibrinlamellen, die parallel zur Gefäßwand angelegt sind und denen manchmal Leukocyten vorgelagert sind.

Bei Thromben, die in ihrer Größe entweder durch die Heparinbehandlung oder durch Spontanfibrinolyse reduziert wurden, findet man an den Spitzen charakteristische morphologische Erscheinungen in Form von breiten Fibrinauflockerungszonen. Das Fibrin tritt hier in einem Netzwerk auf, wobei die Fibrinfasern oft frei aus der Oberfläche hervorragen

Manch-

rombeu

fassen wir als morphologische Erscheinungen eines Fibrinabbaues auf. Es ist aber hierbei zu berücksichtigen, daß das Fibrin auch bei der Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin in solchen Netzen auftreten kann, so daß dieser Befund nur in Verbindung mit der Kenntnis der Größe des Thrombus verwendet werden kann.

Diese Untersuchungen haben uns gezeigt, daß reine Gerinnungsthromben, die nur aus Fibrin und Erythrocyten bestehen, relativ leicht durch die fibrinspaltenden Fermente des

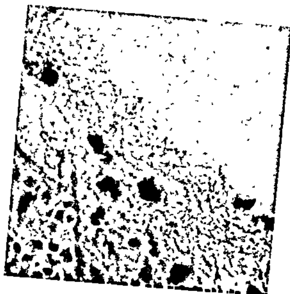


Abb. 2. ...
wird von ... rombus Die Oberfläch...
... Netzwerk herausrage...

Blutes abgebaut werden konnen Grundlegend andere Bedingungen bestehen aber be... Abscheidungsthromben. Hier ist der Thrombus zu einem großen Teil aus Blutplättchen-konglomeraten aufgebaut, die von Fibrin umgeben sind.

Die Experimente an der mit Silbernitrat gepinselten Wand der Vena jugularis des Kaninchens zeigen uns, daß der hier entstandene Thrombus vorwiegend aus Blutplattchen-konglomeraten besteht, die bei Azanfarbung blau erscheinen. Die Thrombocytenmassen sind von Fibrinlamellen umgeben oder von Fibrinnetzen durchzogen Dieser Abscheidungsteil des Thrombus geht kontinuierlich in einen Gerinnungsthrombus uber, der nur aus Fibrin und Erythrocyten besteht

Die Heparinbehandlung dieser experimentellen gemischten Thromben fuhrt zu einer Verkleinerung der Blutpfropfe, wobei aber vorwiegend die Gerinnungsanteile abgebaut werden, während die Abscheidungsanteile weitgehend resistent sind. Ein aus Blutplättchen und Fibrin bestehender Abscheidungsthrombus war in allen Fallen, selbst bei höchster Dosierung des Heparins, noch nachw...

maßig gestal...

Entsprechend diesen Untersuchungen an experimentellen gemischten Thromben, ... aus einem Abscheidungs- und einem Gerinnungsanteil bestehen, mussen wir erwart... daß auch bei menschlichen Thromben, die in der uberwiegenden Mehrzahl ebenfa... gemischte Thromben darstellen, der Abbau der aus Fibrin und Erythrocyten bestehend... Gerinnungsanteile leichter vonstatten geht als die Auflosung von Abscheidungsanteilen.

Die Lysis menschlicher Thromben kann auf zweierlei Weise zustande kommen. Nor... malerweise finden wir schon sehr häufig im Innern von menschlichen Thromben eine puri...

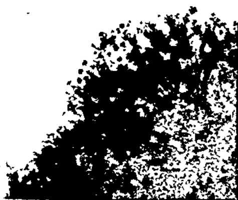


Abb 3.



Abb. 4.

Abb. 3. Oberfläche eines experimentellen Gerinnungsthrombus Das hyaline Fibrin an der Oberfläche löst sich in feinste, unscharf konturierte Körnchen auf, in der Tiefe (rechter Bildabschnitt) sind Plättchenkonglomerate zu erkennen

Abb. 4 Puriforme Erweichungszone eines menschlichen Abscheidungsthrombus. Rechts oben erkennt man von Fibrin umgebene Plättchenbalken, die zur puriformen Erweichungszone hin ihren Fibrinmantel verlieren, so daß die nackten Plättchenbalken in die Erweichungszone hineinragen.

forme Erweichung, die man auf die Wirkung der proteolytischen Leukocytenfermente zurückführen kann. Zum anderen scheint aber auch eine Thrombolyse von außen durch die fibrinspaltenden Fermente des Blutes möglich zu sein

Bei der puriformen Erweichung beginnt die Auflösung des Thrombus an den Fibrinmänteln der Plättchenbalken, während diese selbst in ihrem Zusammenhang noch erhalten bleiben (Abb 4), schließlich aber in den körnigen Detritus der zentralen Erweichungsmassen übergehen. Die Plättchenbalken ragen dabei als fibrinentblößte Konglomerate in die Erweichungszone hinein Das Fibrin zerfällt hierbei an der Auflösungszone in feine unscharfe farblose Körnchen Bei der Auflösung von Thromben von innen fallen die Fibrinfasern demnach leichter der Auflösung anheim als die Plättchenbalken.

Zum Studium der Auflösung menschlicher gemischter Thromben durch die fibrinspaltenden Fermente des Blutes, die an der Oberfläche des Thrombus angreifen, setzten wir zunächst *Modellversuche in vitro* an. Die Thromben wurden einem fibrinolysinaktiven Blutserum ausgesetzt. Dabei beobachteten wir eine rasche Auflösung der Gerinnungsanteile der Thromben, während die Abscheidungsanteile weitgehend resistent waren und erst nach längerer Behandlung aufgelöst wurden Bei diesen von der Oberfläche einsetzenden Abbauvorgängen in vitro fanden wir morphologisch die gleichen Veränderungen wie im Innern der Thromben bei der puriformen Erweichung Die von Fibrin entblößten Plättchenbalken bilden die Oberfläche der angedauten Thromben, wobei das Fibrin in feine Körnchen zerfällt.

In einem größeren Untersuchungsmaterial menschlicher Thromben fahndeten wir nach morphologischen Veränderungen an der Oberfläche, die auf eine Thrombolyse hindeuten In 8 von 176 Fällen war bis zum Tode eine Behandlung mit Antikoagulantien erfolgt. Wir

sahen jedoch in keinem dieser Fälle morphologische Zeichen einer Thrombolyse. Dage beobachteten wir in 10 nicht-behandelten Fällen typische Auflosungserscheinungen Fibrin, die wir auf eine Spontanfibrinolyse zuruckfuhren konnen. An der Oberfläche die Thromben sahen wir von Fibrin entblößte Plättchenbalken, deren Fibrinmantel nur an der Oberflache zugekehrten Seite fehlte oder in Auflösung begriffen war. Das faser Fibrin zerfallt dabei in kleine unscharfe Brock...

Unsere

in vivo wi ... Fermente des Blut morphologische Veranderungen am Fibrin auftreten. Wenn es gelingt, das fibrinolytisch System des Blutes ausreichend stark zu aktivieren, so müßte ein Abbau von Thrombe moglich sein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine Thrombolyse durch die aktivierte fibrinspaltenden Fermente des Blutes möglich ist und mit charakteristischen morphologi schen Veranderungen am Fibrin einhergeht. ... on Thromben kann jedoc ... daß Gerinnungsthromber

Halse, Th. Fibrinolyse. Editio Cantor, Freiburg 1948. – *Sandritter, W.*, und *Bergerhof, H. D.* Frankfurt Z. Path 65, 127 und 330 (1954). – *Sandritter, W.*, *Bergerhof, H. D.*, und *Kroker, R.* Frank furt. Z Path. 65, 342 (1954)

Zusammenfassung. Die morphologischen Veränderungen beim Abbau experimenteller Gerinnungsthromben (Thrombininjektion in die Vena jugularis des Kaninchens) und Abscheidungsthromben (Silbernitratätzung ... Vena jugularis) durch heparininduzierte ... *Kroker* untersucht Gerinnungsthromben ... fadig-netzige Fibrinauflockerungszonen auftreten, wobei an der Oberfläche der Thromben charakteristisch sind An experimentellen Abscheidungsthromben wurde die Auflösung der aus Fibrin und Erythrocyten bestehenden Gerinnungsanteile der Thromben beobachtet, wahrend die vorwiegend thrombocytenhaltigen Abscheidungsteile weitgehend resistent blieben. Das Fibrin tritt an der Oberfläche der experimentellen Abscheidungsthromben in verwaschenen Faserstrukturen und feinen, unscharf konturierten Kornchen auf[1].

Résumé. Nous avons examiné avec *Bergerhof* et *Kroker* les modifications morphologiques survenant dans les thrombus de coagulation créés expérimentalement (injection de thrombine dans la veine jugulaire du lapin) et des thrombus de conglutination (imprégnation de la veine jugulaire au nitrate d'argent) grâce à une fibrinolyse induite par l'héparine Les thrombus de coagulation se rapetissent sous l'action de l'héparinothérapie; à leur surface apparaissent en un réseau filamenteux les zones de dislocation de fibrine qui caractérisent la dissolution fibrinolytique. Sur les thrombus de conglutination on observe la dissolution de la partie formée par la coagulation de la fibrine et des érythrocytes, tandis que la partie formée principalement par la conglutination des thrombocytes, continue à résister. La fibrine apparaît à la surface des thrombus expérimentaux de conglutination en structures filamenteuses fondues et fines, à grains au contour imprécis.

Summary. The morphological changes produced by heparin induced fibrinolysis of thrombi, experimentally produced by injection of thrombin into the jugular vein of the rabbit (red thrombi) and corroding the jugular vein with silver nitrate, was studied togethe

[1] Ahnliche Ergebnisse erhielten wir bei der Behandlung experimenteller Thromben mit Thrombocid und Thrombostop.

with *Bergerhof* and *Kroker*. The red thrombi diminished in size under heparin treatment, whereby the surface of the thrombi showed thready and netlike fibrin disintegration, which is characteristic of fibrinolytic destruction. The thrombi produced by silver nitrate corrosion showed dissolution of the fibrin and erythrocyte constituents (red parts), whereas the constituents consisting mainly of thrombocytes (white parts) remained resistant to dissolution to a great extent. The fibrin, appearing on the surface of the white thrombi was in the form of structurless threads and indistinctly outlined granules

Diskussion

K. Eysholdt, Göttingen (Deutschland): *Sandritter* hat eine ganz ähnliche Methodik zur Prüfung der Fibrinolyse angewandt, wie sie von uns vor fast zwei Jahren veröffentlicht wurde. Der Unterschied ist der, daß die Größe des experimentellen Thrombus in der Vena jugularis des Kaninchens auch vor der Behandlung durch Phlebographie festgestellt wurde. Wenn sich auch in unsern Untersuchungen eine Thrombolyse unter Heparin und Thrombocid deutlich bemerkbar machte, so glauben wir doch, vor einer Überschätzung ihres praktischen Wertes in der Klinik warnen zu müssen. Keinesfalls darf eine Sofortbehandlung mit Antikoagulantien in der Hoffnung auf spätere Thrombolyse verzögert werden.

Factors Influencing the Recanalisation of Experimentally Thrombosed Blood Vessels

Helen Payling-Wright

Obstetric Hospital, University College Hospital, London (Great Britain)
Director: Prof. W. C. W. Nixon

Up to the present time, no satisfactory method has been devised for the recognition of incipient thrombosis, and, therefore, in clinical practice anticoagulant therapy usually has to be commenced after the thrombus has already developed. Though the administration of heparin and the dicumarol derivatives can undoubtedly prevent the propagation of a thrombus after its diagnosis has been established, such treatment might be regarded as "shutting the stable door after the horse has gone", if this arrest of spread were the only action of anticoagulant drugs. It is obvious that for complete recovery following a thrombotic episode, it is essential for vascular channels to be re-established in the area in which occlusion has occurred and so ensure that viability of the tissues is maintained. For this reason, my colleagues and I have occupied ourselves during the past years with the study of certain factors which might influence the rates at which thrombosed vessels recanalise. The present paper offers some of the experimental observations which we have made along these lines using, firstly, oral anticoagulants, secondly, oral anticoagulants combined with adrenocorticotrophic hormone therapy, and finally, treatment with intravenous trypsin.

For the study of the recanalisation of a particular blood vessel, it is essential to develop a technique which will not in any way interfere with the site at which the thrombus has occurred. The exposure of the blood vessel for inspection at periodic intervals is obviously unsatisfactory since, by altering the surrounding tissue structures, such inspections might modify the local response to any generalised therapeutic measures under study. We, therefore, adopted an X-ray technique which enabled us to demonstrate any obstruction in a blood vessel while the interference dependent upon the injection of an opaque medium could be confined to a remote part of the vascular bed.

As a routine procedure we induced thrombosis of the femoral arteries of normal young buck rabbits, weighing between 2–3 kg, and followed any changes which took place in the size of these thrombi by means of arteriograms. These X-rays were made by the injection of thorotrast into the aorta at the lower thoracic or upper lumbar level, a site sufficiently removed from the experimentally thrombosed fem [illegible] limbs is o [illegible] time whic [illegible] intervals over several months, or, if more frequent records are required, they may be repeated weekly for 2–3 weeks.

The experimental occlusive thrombi were produced in the following manner. The femoral arteries were exposed for a length of about 2 cm while the animal was under full anæsthesia. After gentle [illegible] morrhuate into the proximal and distal ones. The injected solutions were retained for 10 minutes in their sections of artery by gentle traction on the ligatures. When the pressure was slowly reduced, a small flow [illegible] presence of [illegible]

To ensure [illegible] state of the [illegible] made immediately thrombosis was believed to have been produced. If complete femoral occlusion was confirmed, any drugs, whose action [illegible] ministered at the same time. This genera [illegible] are described below. In addition, the th [illegible] at various times in different animals in order to obtain histological [illegible] might be occurring while treatment was in progress.

Control Experiments

Before commencing any observations on the results of various experimental therapeutic measures on the rates of recanalisation of occluded femoral arteries, it was necessary to



Fig. 1. Control. Femoral arteries thrombosed 23. 8. 1951. Arteries still occluded 23. 1. 1952.

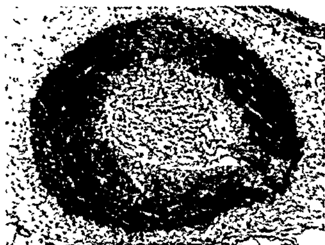


Fig 2

observe what happened in untreated control animals. A group of rabbits in which femoral thrombosis had been induced were, therefore, left untreated, but were re-X-rayed at regular intervals to ascertain whether patency of the occluded areas was re-established at any time. Our findings, which were published last year (*Wright, Kubik* and *Hayden*), showed that recanalisation had never occurred within the first eight weeks, while in many animals the vessel remained permanently blocked (fig 1) The histological appearance of sections taken from the thrombosed area at the time of the final arteriogram was typical of an organising thrombotic plug with many fibroblasts and hæmosiderin granules in the granulation tissue matrix (fig. 2). In this control group there was no evidence of recanalisation. It seems, therefore, that once complete thrombotic occlusion had been produced, the blood supply to the area had to be maintained by the development of an adequate collateral circulatory network

Anticoagulant Treatment

For comparison with this control group, a further batch of rabbits was treated with oral tromexan following the induction of the thrombi[1]. The doses of tromexan received by the individual animals were daily adjusted according to their prothrombin levels which were determined by the Quick single stage technique. Rabbits are notoriously difficult to balance on oral anticoagulants and in this study we included only those in which the prothrombin times were maintained between 25–35 seconds as compared with the normal of 9–10 seconds In these selected animals, in which anticoagulation may be regarded as adequate, recanalisation proceeded rapidly, the average time taken for a patent channel to be re-established was between 3 and 4 weeks from the inception of the thrombosis (fig. 3). It was evident, therefore, that the re-formation of a normal circulatory pathway was in some way promoted by the administration of the anticoagulant. Fig. 4 shows the histological appearance of the vessel after patency had been restored. In this instance, a small fragment of thrombus, which does not occlude the lumen, is still adhering to the otherwise normal intimal lining of the artery

---

[1] This substance was kindly supplied to me in powder form by the Geigy Pharmaceutical Laboratories, Limited, of Manchester.

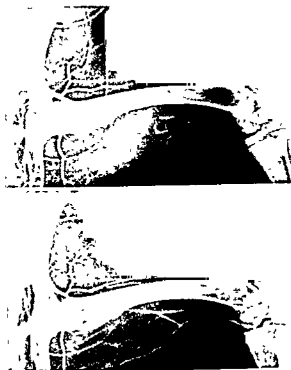


Fig. 3. Treated. Femoral arteries thrombosed 11. 3. 1952. Left artery patent 4. 4. 1952. Right artery almost patent 4. 4. 1952.

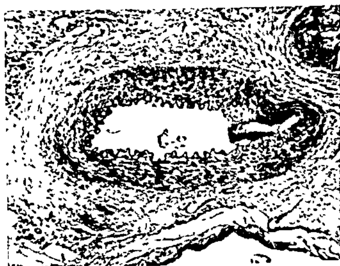


Fig. 4.

Adrenocorticotrophic Hormone Treatment

Since the degree of organisation of the formed thrombus might materially influence the rate at which recanalisation of thrombosed vessels took place, we attempted to reduce fibroblastic activity in some of our animals by the daily administration of adrenocorticotrophic hormone. This substance was given intramuscularly in doses, comparable on a weight to weight basis, to those for man. After femoral occlusion had been induced, each animal received 1 mg ACTH daily for three weeks. At the end of this time, the thrombosed

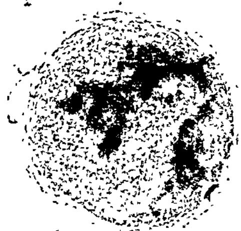


Fig. 5.

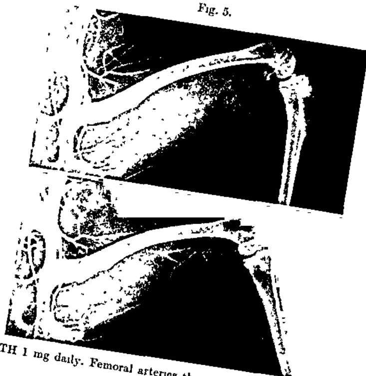


Fig 6. Treated. ACTH 1 mg daily. Femoral arteries thrombosed 4 5 1954 Artery still occluded 28 5 1954

length of artery from the right leg was excised for histological examination Fig 5 shows that organisation is incomplete and that there are no fibroblasts. At the same time, a final arteriogram was taken (fig. 6) In none of the animals had patency been re-established within this period of observation.

Adrenocorticotrophic Hormone combined with Anticoagulant Treatment

Though the adrenocorticotrophic hormone alone appeared ineffective in promoting rapid recanalisation of the occluded femoral vessels, we thought it possible that its com-





Fig. 7. Treated. ACTH (1 mg) and dindevan daily. Femoral arteries thrombosed 9 6. 1954. Artery patent 23. 6. 1954.

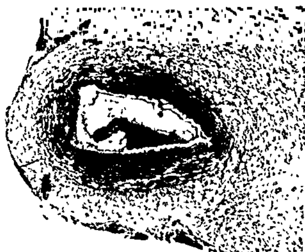


Fig 8.

... with an oral anticoagulant might be followed by a rapid restoration of patency.

:

weeks or less of the induction ... In this group, the oral anticoagulant that recorded when an anticoagulant was used alone. In this group, the oral anticoagulant

employed was the phenylindanedione preparation, dindevan[2]. The dosage of this substance was controlled, as before, by prothrombin time measurements.

Though these observations are suggestive that recanalisation might, in certain circumstances be accelerated by combined hormonal and anticoagulant therapy, it must be stressed that treatment was commenced immediately after thrombosis had been induced. At present we are unable to say what effect delay in the initiation of treatment would have upon the recanalisation rate.

Intravenous Trypsin Treatment

Finally, in view of the encouraging results published by *Innerfield*, *Angrist* and *Schwarz*, who administered intravenous trypsin to patients with vascular thrombosis, we investigated the effects of a new, highly purified trypsin preparation, trypture, on the removal of intravascular occlusive thrombi. Using the same thrombotic technique as before, we administered 2 mg trypture daily, by injecting the active enzyme in saline solution into the marginal ear veins of 14 rabbits. This small dose was chosen as it was very comparable, on a weight to weight basis, to that used by *Innerfield* and his colleagues in their clinical studies. It must be emphasised that it is considerably smaller than the dose used in animals by those workers, or than that used by *Wessler*, *Peck* or *Roach* and *Laufman*.

In our series these injections were, in the majority of cases, followed by no pathological reactions, but in 3 of the 14 rabbits treated, sudden death occurred within 5–10 minutes of the injection In these animals careful autopsy examination revealed no cause of death in two, while in the third, a pulmonary embolus was found which probably arose from the abdominal wound of the aortogram *Irving Wright* and his colleagues, in New York, have experienced similar cases of sudden death following the intravenous administration of trypsin in experimental animals.

The administration of intravenous trypsin in these quantities had no effect upon the rate of recanalisation of the occluded arteries, a finding which confirms that of *Laufman* and *Roach*. In the 11 animals of the group which survived, trypture was given daily for 2 months, a total of 120 mg per rabbit. During this period, patency was not re-established in ten of the animals (fig. 9) but in one, a partial recanalisation had occurred by the end of the eighth week The histological appearance of the thrombosed areas, moreover, showed a degree of organisation comparable with that in the control group (fig. 10). From our observations in these experimental studies, therefore, trypsin cannot be said to have facilitated the removal or lysis of preformed arterial thrombi in vivo

From the results which we have obtained on the rates of recanalisation in arterial thrombosis in these groups of rabbits, certain points stand out clearly Firstly, that when thrombosis is complete and *when no treatment is given*, the occlusion remains *for an indefinite* period and organisation of the clot occurs Secondly, that neither the adrenocorticotrophic hormone as an antifibrotic agent, nor trypsin as a fibrinolytic agent, are potent in promoting the recanalisation of the experimentally thrombosed vessels, and, finally, that oral anticoagulants, when administered in adequate doses appear to enhance the rate of recanalisation of arteries under our laboratory conditions

At present I can only offer these findings as factual observations, I have not sufficient data on which to base a full and satisfactory explanation of them. We have not carried out any chemical or biophysical analyses which enable us to offer such an explanation, but in one of our publications last year we put forward the suggestion that in untreated animals,

[2] This substance was generously provided by Evans Medical Supplies, Ltd., of Liverpool.



Fig. 9. Treated. Trypure (trypsin) 2 mg daily. Femoral arteries thrombosed 26. 1. 1954. Artery still occluded 24. 3. 1954.

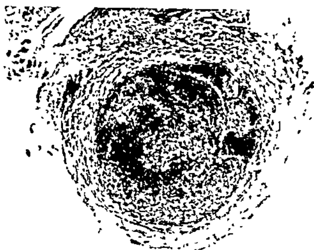


Fig. 10.

deposition inhibits the removal of the clot by lysis When anticoagulants ...
however, this fibrin deposition is prevented so that the true lytic action of the blood is revealed. Such an explanation would accord well with the interesting results recorded by *Clifton* and his colleagues on the in vivo lysis of thrombi following their injections of human plasmin. If this hypothesis were true, moreover, the inhibition of fibrosis by the ACTH might well facilitate lysis by rendering the matrix of the thrombus less dense.

Finally, we wish to give a word of warning. Our findings should not be considered to offer a basis for the clinical treatment of patients at present It must be emphasised that all these experiments have been carried out on one species of animal only—the rabbit—in which the proportions of the clotting substances are not identical with those of man Furthermore, the vessels of our animals were normal until occlusion was induced, while in clinical practice the onset of thrombosis is frequently preceded by generalised vascular damage, such as atheroma, the presence of which may well modify the results. None the less, the findings with ACTH combined with an anticoagulant may well prove of value, especially in vascular surgery. In such cases it is often undesirable to start anticoagulant treatment immediately following the operation and if it were possible to depress the organisation of intravascular thrombi for 2–3 days until anticoagulants could more safely be given, even better results may be obtained in the future than have been achieved hitherto.

Clifton, E. E., Gross, C. E., and *Cannamela, D.* Ann Surg 139, 52 (1954). – *Innerfield, I., August, A.*, and *Schwarz, A.* J. clin. Invest. 31, 1049 (1952). J Amer. med. Ass 152, 597 (1953). – *Laufman, H.*, and *Roach, H. D.* Arch Surg 66, 552 (1953) – *Peck, M. E.* J. Amer med. Ass. 154, 1260 (1954) – *Roach, H. D.*, and *Laufman, H.* Surgery 35, 45 (1954) – *Wessler, S.* J clin. Invest 32, 610 (1953). – *Wright, H. Payling, Kubik, M. M.*, and *Hayden, M.* Brit med J 1953/I, 1021 – *Wright, I. S.* Amer. J. Med. 14, 651 (1953)

Summary. Thrombosis has been produced experimentally by the injection of small amounts of thrombin in the femoral arteries and marginal ear veins of rabbits. Organisation of thrombus, or recanalisation has been studied at regular intervals after occlusion has been produced, by two methods; 1 the length of thrombosed vessel has been excised for histology, 2. recanalisation has been followed by a radiographical technique. Groups of animals have received a) no treatment i e controls, b) oral anticoagulant daily, the prothrombin activity being maintained at 20–30% of normal, c) intravenous trypsin daily; d) intravenous ACTH daily The rates of recanalisation and the histological appearances of the clots with each type of treatment are discussed

Zusammenfassung. Die experimentelle Thrombose wurde bei Kaninchen durch Injektion kleiner Mengen Thrombin in die Femoralarterien und die Randvenen des Ohrs hervorgerufen. Die Bildung des Thrombus und die Rekanalisation wurden mittels zweier Methoden in regelmäßigen Zeitintervallen nach dem Verschluß untersucht. 1. Die thrombotischen Gefäße wurden zur histologischen Untersuchung excidiert. 2. Die Rekanalisation wurde durch Röntgenaufnahmen verfolgt. Die Tiere erhielten gruppenweise a) keine Behandlung (Kontrollen), b) *täglich Antikoagulantien per os, wobei die Prothrombinzeit auf 20–30%* des Normalwertes gehalten wurde, c) täglich Trypsin intravenos, d) täglich ACTH intravenos Die Autoren diskutiert die Geschwindigkeit der Rekanalisation und den histologischen Aspekt der Gerinnsel fur jede Behandlungsart.

Résumé. La *thrombose a été produite expérimentalement* chez le lapin par injection de petites quantités de thrombine dans l'artère fémorale et dans la veine marginale de l'oreille. L'organisation du thrombus ou recanalisation a été étudiée à intervalles réguliers, par deux méthodes, après que *l'occlusion ait été produite* 1 la *longueur du vaisseau thrombosé* a été excisée pour examen histologique, 2 la recanalisation a été suivie à l'aide d'une technique radiographique. Plusieurs séries d'animaux ont reçu a) aucun traitement (groupe de contrôle), b) quotidiennement *un anticoagulant par voie buccale*, l'activité de la prothrombine étant maintenue entre 20 et 30% de la normale, c) chaque jour de la trypsine par voie intraveineuse; d) de l'ACTH quotidiennement par voie intraveineuse. La vitesse de recanalisation et l'aspect *histologique du caillot sont discutés.*

V. Hämatoserologische, röntgenologische und klinische Symptomatologie und Diagnostik – Symptomatologie et diagnostic hémato-sérologique, radiologique et clinique – Hemato-serological, X-ray and clinical Symptomatology and Diagnosis

Données techniques relatives au diagnostic hématologique des thromboses veineuses

P Mandel et R. Feissly

Institut de Chimie biologique, Faculté de Médecine de l'Université de Strasbourg (France) (Directeur Prof. P. Mandel)
et Clinique La Pensée, Lausanne (Suisse) (Directeur Dr R Feissly)

Le but de cet exposé est d'indiquer les techniques courantes qui nous paraissent le mieux adaptées, pour le contrôle post-opératoire de la coagulation sanguine et la surveillance de la thérapeutique anticoagulante. Les chefs de laboratoire ou médecins, qui ne sont pas des spécialistes trouveront ainsi leur tâche simplifiée L'emploi des méthodes que nous choisirons reste indépendant des techniques complexes tendant à ouvrir des voies nouvelles dans l'étude de la coagulation sanguine.

1. Exploration de la crase sanguine

a) La coagulation du sang total Parmi les méthodes usuelles, celle de *Lee* et *White* (5) paraît la meilleure Nous pensons cependant pouvoir la remplacer avantageusement par une technique mise au point par l'un de nous (7) dont voici le procédé.

Le sang est prélevé par ponction veineuse et mis directement dans l'appareil (fig. 1); on garde le robinet capillaire ouvert et la pointe reste munie d'un tube en caoutchouc comportant une tige de verre, pour empêcher l'écoulement du sang. Le tube ayant reçu le sang, on le bouche à l'aide d'un bouchon en liège, on ferme le robinet capillaire puis on laisse écouler une goutte, d'abord après 2 minutes, puis toutes les minutes et à partir de la 7e minute, toutes les 30 secondes Après l'écoulement de chaque goutte, on essuie la pointe avec un bout de papier filtre, éventuellement humecté avec une solution isotonique de NaCl. Le temps de la coagulation est donné par le délai qui passe jusqu'au moment où l'écoulement des gouttes s'arrête.

Un manchon de papier amiante entouré par un élastique permet de maintenir la température du sang On pourrait éventuellement adapter l'appareil à un bain-marie spécial que nous avons fait

rangés devant 3 appareils on peut aisement déterminer simultanément le temps de coagulation sur 3 échantillons différents. Afin d'éviter la souillure du sang par une quantité plus ou moins importante de substance thromboplastique au cours de la ponction veineuse, il est recommandé d'opérer selon le procédé de l'un de nous comme suit le sang est prélevé dans une seringue qui porte un robinet à 3 voies muni d'une dérivation réunie à une boule de verre Les 2 premiers cm³ de sang sont envoyés dans cette boule et ce sont les 4 cm³ suivants qui vont servir à l'étude de la coagulation du sang total.

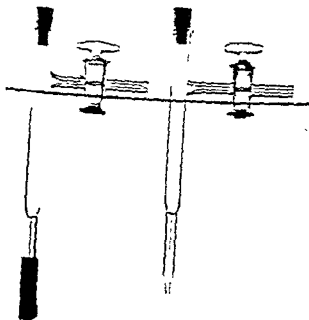


Fig. 1. Appareils pour la détermination du temps de coagulation du sang total.

b) T

[...] de l'intérêt du temps de Howell comme test global de coagulatio
plasmatique, sa détermination permet d'évaluer un «index de facteurs thromboplastiques», contem
dans le plasma en employant la formule de *Breda* (1).

c) Détermination de l'activité prothrombinique. Après avoir employé différentes techniques nous nous sommes arrêtés à la variante de la méthode de Quick proposée par *Thivolle* (13)

Selon cet auteur, *si l'on admet que le temps de Quick peut s'exprimer par l'équation* $T = \frac{K}{C} + a$ (*K = constante, C =* concentration de la *prothrombine* ou activité prothrombinique, a = une autre constante), comme la *concentration est l'inverse* de la dilution, $C = \frac{1}{D}$, on peut écrire $T = KD + a$

Dans ce cas, en consignant la dilution en abscisse *et le temps* de coagulation en ordonnée et en adoptant les conditions identiques à celles de la détermination du temps de Quick, les temps de coagulation qu'on enregistre pour les *diverses dilutions* s'inscrivent sur une droite (fig. 2).

C'est le rapport de la pente *fournie* par un plasma normal à celle du plasma analysé, multiplié par cent qui fournit l'activité *prothrombinique* exprimée en % des valeurs normales.

Le sang est prélevé sur *complexon III. La* pente reste généralement stable pendant plusieurs mois pour une préparation de thromboplastine, *conservée à froid* sous forme de poudre sèche. Nous nous servons de thromboplastines extraites du *cerveau humain* et nous gardons les échantillons de plasma normal lyophilisé pour les vérifications des pentes.

Il est souhaitable d'effectuer la ponction *veineuse* en vue de la détermination de l'activité prothrombinique accrue si la stase est *prolongée. Cette* technique Quick-Thivolle a l'avantage d'éviter le facteur personnel qui intervient dans la *détermination* du temps de Quick simple, puisque c'est la pente, donc le rapport entre les diverses *déterminations faites* dans les mêmes conditions qui *intervient*.

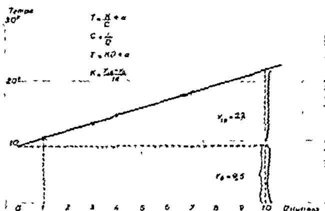


Fig 2

Les dilutions peuvent se faire en pratique avec du chlorure de sodium à 9‰. L'avantage de diluer avec du plasma, privé par absorption de prothrombine et de proconvertine (facteur VII), ne nous paraît pas justifier les complications qui en résultent. Ceci surtout quand on s'en tient à de faibles dilutions: $^1/_3$, $^1/_5$, $^1/_7$ et quand il s'agit de cas chirurgicaux dans lesquels on compare le sang du même malade avant et après l'intervention.

2. *Explorations de la fonction plasmo-thrombocytaire*

a) Détermination du nombre de plaquettes. De toutes les techniques dont on dispose actuellement, celle de *Feissly* et *Lüdin* (3) paraît à la fois la plus logique et la plus commode. Elle permet une numération directe dans une chambre de cellules de Thomas soit au microscope en contraste de phases, soit après coloration au bleu de crésyl.

Tout porte à croire qu'il y a intérêt de mettre en évidence d'une part l'hyperplaquettose postopératoire, qui traduit un état thrombophilique, d'autre part l'aplatissement de la courbe de plaquettes, voire leur chute survenant dans la 2e semaine post-opératoire. Cette chute paraît en rapport avec le développement de la thrombose.

b) Détermination de l'adhésivité plaquettaire. L'hyperadhésivité plaquettaire paraît être un témoin intéressant de la thrombophilie potentielle, voire de l'imminence d'une thrombose. Les méthodes dont on dispose pour déterminer l'adhésivité ne sont pas entièrement satisfaisantes. Nous avons adopté provisoirement la technique de *H. Wright* (14).

c) Détermination de la rétraction de caillot. Les techniques proposées par *A. Fonio* (4) sont satisfaisantes. Cependant il convient, pensons-nous, de donner une préférence aux mesures de la rétraction dans le sang total. Une telle mesure tient mieux compte de la conception de Quick sur la formation des phlébothromboses. Nous avons adopté une technique mise au point par l'un de nous, dont voici le procédé.

Un volume connu de sang frais, 3 cm³ par exemple, ou bien 1 cm³ de sang prélevé sur complexon puis additionné d'une solution calcique (pour 100 cm³ 0,9 g de NaCl, 10 cm³ de gélatine soluble, 10 cm³ $CaCl_2$ à 2%) est mesuré dans un tube de 11 mm de diamètre et 60 mm de hauteur (tube *A*) muni d'un rodage (fig. 3).

Après coagulation, on laisse le caillot se rétracter pendant 3 heures à 37°. On adapte alors sur le tube A un tube B également muni d'un rodage comportant une partie plus large de 19 mm de diamètre et 50 mm de hauteur, et une autre plus étroite et graduée au 10e de mm³ et de 8 mm de dia-

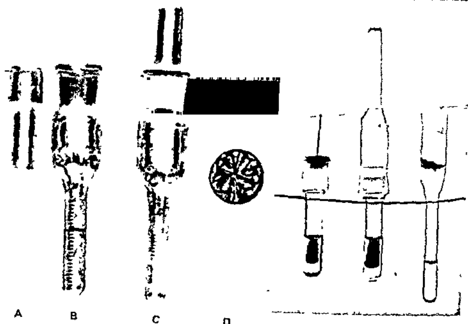


Fig. 3. Appareils pour la détermination de la rétraction du caillot.

mètre et 60 mm de hauteur comportant un petit *pertuis*. A la limite de ces deux parties se trouvent des pointes en verre formant le diaphragme D. Les deux tubes A et B adaptés, on tourne l'ensemble de 180° en position C. Le caillot tombe sur les pointes en verre et le sérum exsudé se ramasse dans le tube gradué. Une simple *lecture* permet de déterminer le volume exsudé et, par différence avec le volume du sang total *ou recalcifié*, on obtient le volume du caillot.

On pourrait joindre aux examens désignés plus haut, *un test de résistance à l'héparine* exécuté sur le sang total de préférence à ceux effectués sur le plasma. La technique préconisée par *R. Marbet* et *A. Winterstein* (8) nous paraît à cet égard indiquée et nous a donné satisfaction.

L'étude de diagramme électrophorétique du plasma qui montre, comme l'avait constaté l'un de nous (6), une hyperglobulinémie γ dans les cas de phlébite ...

la recherche, tels ceux de *Hartert* ou *Michon*, mais qui par leur prix et leur manipulation délicate, ne peuvent pas encore entrer dans la routine du laboratoire courant.

1. *Breda, R.* Teoria e Metodologia n. studio d. coagul. del sangue Milano 1947. – 2. *Campbell, H. A., Smith, W. K., Roberts, W. L.*, et *Link, K. P.* J. biol. Chem 138, 1 (1941) – 3. *Feissly, R.*, et *Ludin, H* Rev Hémat. 4, 481 (1949). – 4. *Fonio, A.*: Att. XI.Congr. naz. Soc. ital. Ematol. 1953, p. 206. – 5. *Lee, R. J.*, et *White, P. D* Amer. J. med. Sci. 145, 495 (1913). – *5a Link, K P.*· Blood Clotting and Allied Problems J. Macey Foundation 1948, p. 128. – 6. *Lux, E., Mandel, P.*, et *Fontaine, R.*· Presse méd. (sous presse). – 7. *Mandel, P.*. Ann. Biol. clin. (sous presse). – 8. *Marbet, R.* et *Winterstein, A.* Brochure 1953. – 9. *Owren, P. A.*, et *Aas, K.*: Scand. J. clin. Lab. Invest. 3, 201 (1951). – 10. *Quick, A. J.* J. biol. Chem. 109 (1935), J Immunol. 29, 87 (1935). – 11. *Seegers, W. H., Johnson, J. F.*, et *Fell, C.*· Amer. J Physiol. 176, 97 (1954). – 12 *Smith, H. P., Warner, E. D*, et *Brinkhous, K. M.*· J. exp. Med. 66, 801 (1937). – 13. *Thivolle, L.*· Ann. Biol. clin. 5, 493 (1947). – 14. *Wright, H. P.*: J. Path. Bact. 57, 382 (1945).

Résumé. Les auteurs indiquent les techniques qui leur paraissent le mieux adaptées pour le contrôle post-opératoire de la coagulation sanguine et la surveillance de la thérapeutique anticoagulante.

complexon III (sequestrène),

c) la détermination de l'activité prothrombinique selon la technique de Thivolle.

Pour l'exploration de la fonction plasmo-thrombocytaire, les auteurs préconisent la numération plaquettaire selon *Feissly* et *Ludin* et la détermination de la rétraction du caillot selon une technique personnelle.

Summary. The authors describe the techniques which in their opinion are best fitted for the post-operative control of blood clotting and of anticoagulant treatment.

They propose the following methods:

a) determination of coagulation of the whole blood according to a personal technique,

b) determination of Howell's time on plasma treated with complexon III (sequestrene) to prevent coagulation,

c) determination of the prothrombinic activity after Thivolle.

For exploration of the plasmo-thrombocytic function the authors propose to count the blood platelets with *Feissly* and *Ludin's* technic and to measure the clot retraction according to a personal method.

Zusammenfassung. Die Verfasser geben die von ihnen am geeignetsten befundenen Verfahren zur postoperativen Überwachung der Blutgerinnung und der Therapie mit gerinnungshemmenden Stoffen an.

'erfahren,

von Complexon III (Sequestrene) erhaltenen Plasmas,

c) die Bestimmung der Aktivitat des Prothrombins nach Thivolle.

Des weiteren schlagen die Verfasser zur Untersuchung der plasmothrombocytären Funktion die Zählung der Blutplättchen nach *Feissly* und *Ludin* und die Bestimmung der Retraktion des Blutkuchens nach eigenem Verfahren vor.

L'hypoprothrombinémie de certaines phlébites et embolies

E. Delannoy et J. Devambez

Clinique chirurgicale générale Adultes, Lille (France) – Directeur: Prof. E. Delannoy

De nombreux médecins ont trop souvent tendance à considérer la mesure du temps

nous avons pu retenir 244 cas qui comportent la mesure d'un temps de prothrombine avant tout début de traitement anticoagulant.

Dans nos recherches, le temps de prothrombine a été évalué par la méthode au venin de Vipera Russellii. Cette méthode, particulièrement simple, économique et fidèle, a été préconisée par *Russell*. Rappelons que, contrairement à la technique classique de Quick, cette méthode donne beaucoup plus d'indications sur la prothrombine vraie, ou proconvertine (facteur VII) que sur la proaccélérine (facteur V), ou facteur labile, ex-prothrombine A. A ce titre, elle permet une meilleure surveillance des traitements au dicoumarol qui, on le sait, ne modifie pas le taux de proaccélérine.

La marge de sécurité que donne cette méthode est d'environ 10%, situant le taux de prothrombine normal entre 90 et 110%. Cependant, comme *Fontaine* et coll., nous n'avons retenu comme nettement hypoprothrombinémiques que les taux inférieurs à 80%, et comme nettement hyperprothrombinémiques que ceux dépassant 120%.

Nous n'avons pas déterminé les taux de prothrombine préopératoires chez les sujets indemnes de toute affection thrombosante. Cette étude avait été faite par *Fontaine* à propos de 253 cas répartis en de nombreux groupes:

1er groupe. 100 affections chirurgicales diverses (tumeurs malignes et maladies vasculaires exceptées):
- la prothrombine est normale dans 75% des cas
  diminuée dans 16%
  augmentée dans 9%

2e groupe: 45 tumeurs malignes
-

3e groupe: 108 affections vasculaires
53 affections artérielles: résultats voisins de ceux des tumeurs malignes, puisque:
- la prothrombine est normale dans 57% des cas
  diminuée dans 21%
  augmentée dans 22%

55 affections veineuses:
- en dehors des phlébites (15 cas):
  la prothrombine est normale dans 80% des cas
  augmentée dans 20%
- Restent 40 thromboses.

Cette hyperprothrombinémie est encore plus importante si on ne garde que les thromboses récentes dont:
- la prothrombinémie est augmentée dans 54% des cas
  normale dans 31%
  diminuée dans 15%

Nous n'avons pas seulement retrouvé cette hyperprothrombinémie au stade du diagnostic des thromboses, mais également dans les embolies pulmonaires et, à un degré moindre, dans les «périphlébites» ou plutôt les «thromboses variqueuses».

Parmi nos 244 observations utilisables, nous comptons:

173 thromboses, se répartissant en:
  150 thromboses «cliniques»
  23 thromboses «biologiques»
38 embolies pulmonaires
33 thromboses variqueuses (varices préexistantes)

Nous n'avons pas retenu pour notre statistique les 23 cas de *thromboses biologiques*, car il s'agit d'opérés chez lesquels des antécédents chargés de phlébites, un terrain veineux particulier, ou toute autre raison pouvant nous faire craindre l'évolution d'une thrombose, nous avons surveillé en pré- et postopératoire le temps de prothrombine. Par définition même, ces 23 cas concernent des hyperprothrombinémies postopératoires importantes ayant justifié un traitement anticoagulant de principe. Certes, 16 d'entre elles ont évolué ensuite sous anticoagulants sans aucun signe clinique; mais 7 autres de ces thromboses biologiques ont laissé apparaître dans les 3 jours sous traitement une thrombose clinique, ce qui nous permet, pensons-nous, de justifier ce concept.

Dans les 150 autres cas de thromboses, évoluant toutes dans un maximum de 3 jours, nous avons observé:

65% d'hyperprothrombinémie
16% de taux normaux
19% d'hypoprothrombinémie

Si nous ajoutons à ces 150 cas les 23 cas de thromboses biologiques, *l'hypoprothrombinémie est rencontrée dans 13% des cas.*

En ce qui concerne les 38 cas d'embolies (thrombose emboligène d'emblée ou embolie sans thrombose apparente), nous avons une proportion beaucoup plus importante:

28% d'hypoprothrombinémie
60% d'hyperprothrombinémie
12% de chiffres normaux

Enfin, on note pour les 33 thromboses variqueuses simples non propagées à la voie profonde:

48% d'hyperprothrombinemie
27% de chiffres normaux
24% d'hypoprothrombinémie

Nous avons cherché à préciser les *circonstances étiologiques des hypoprothrombinémies* dans les thromboses et les embolies.

En ce qui concerne.

puisque:
our 20 femmes,

L'âge est celui des thromboses en général 34 à 78 ans dans notre statistique.

Parmi les 28 thromboses, 5 concernent des phlegmatia alba dolens apparues entre le 2e jour et la 6e semaine, toutes les autres concernent des thromboses postopératoires vues au maximum 3 jours après leur apparition clinique, dans un délai s'étalant du 2e au 18e jour postopératoire.

L'intervention originelle était presque toujours (27 cas sur 28) intraabdominale, mais surtout (13 cas sur ces 27) gynécologique. Notre statistique comporte 2 cas de péritonite appendiculaire ce qui confirme dans une certaine mesure l'opinion de *Picot* pour qui l'appendicite purulente donne fréquemment des thromboses sans hypercoagulabilité; nous n'avons aucun cas de péritonite appendiculaire compliquée de thrombose avec hyperprothrombinémie, nous pensons *devoir souligner l'intérêt de cette notion pour la thérapeutique*

Parmi les 10 embolies, avec hypoprothrombinémie, 3 seulement sont survenues après intervention gynécologique pour un total de 8 interventions abdominales.

Conclusions pratiques

Tout d'abord, la relative rareté de l'hypoprothrombinémie au stade diagnostique des thromboses doit inciter à préciser de manière absolue le diagnostic, au besoin par la phlébographie. Celle-ci a malheureusement l'inconvénient de retarder un traitement qui doit être institué avec la même urgence que celui par exemple d'une appendicite aiguë. *Nous ne pensons pas que la constatation d'une hypoprothrombinémie doit inciter à utiliser des doses plus faibles d'héparine, mais elle interdit de manière formelle l'usage du dicoumarol.* Celui-ci peut néanmoins se trouver indiqué les jours suivants si, ce qui est fréquent, le taux de

Néanmoins, sa constatation ne doit pas faire craindre l'utilisation de doses d'héparine plus importantes qu'en cas de thrombose simple. Les doses de dicoumarol seront d'autant plus importantes que l'hyperprothrombinémie est plus élevée au départ ou se maintient plus élevée pendant le traitement. Notre expérience du marcoumar nous permet de penser qu'il a acquis droit de cité dans le traitement anticoagulant, grâce en particulier à la découverte récente de la vitamine K_1, son antidote très rapidement efficace en cas d'hémorragie.

Reste à savoir pourquoi certaines thromboses se développent en hypocoagulabilité. Est-ce par prédominance des lésions pariétales sur les troubles de la coagulation (*Funck-Brentano*) ? Nous inclinerions volontiers vers cette hypothèse, mais les facteurs étiologiques ne nous paraissent pas de nature à imposer cette conviction. Nous tenons cependant à souligner l'innocuité dans tous ces cas de la thérapeutique anticoagulante qui n'a pas provoqué chez nous d'accident hémorragique ni de décès. Nous restons donc fidèles aux anticoagulants bien que n'ayant pas l'expérience de l'association α-tocophérol – vitamine E, préconisée par *Bauer*.

Résumé. Les auteurs, depuis le début en 1948 de leur pratique du traitement anticoagulant des thromboses et embolies postopératoires, utilisent systématiquement, avant et

est tout à fait exceptionnelle au stade de début des thromboses simples et que sa constatation doit inciter à préconiser de manière absolue le diagnostic, au besoin par la phlébographie, celle-ci ayant le gros inconvénient de retarder un traitement qui doit être institué d'urgence. En cas d'embolie pulmonaire, l'hypoprotéinémie est plus fréquente, mais ne représente pas de contre-indication aux anticoagulants.

Summary. Since commencing in 1948 anticoagulant treatment for postoperative thrombosis and embolism the authors have systematically employed before and during treatment the measurement of the prothrombin time by the method devised by *Russell*, which is

ment which should be instituted urgently. As regards pulmonary embolism revealing venous thrombosis, hypoprothrombinæmia is much more frequent. Nevertheless the diagnosis of this need not make one afraid to use larger doses of heparin in the cases of simple thrombosis. The higher the hyperprothrombinæmia at the outset or the higher it remains during treatment, the larger should be the doses of bishydroxycoumarin.

Zusammenfassung. Die Autoren wenden seit 1948 systematisch vor und während der Behandlung der postoperativen Thrombosen und Embolien die Methode der Prothrombinzeitbestimmung nach der äußerst einfachen, billigen und zuverlässigen Modifikation von *Russell* an, die sich des Schlangengiftes der Vipera Russellii bedient. Gestützt auf die 400 Fälle ihrer Statistik kommen sie zum Ergebnis, daß die Hypoprothrombinämie im Anfangsstadium der Thrombosen eine große Ausnahme ist und daß die Feststellung einer solchen einer weiteren diagnostischen Klärung bedarf, die, wenn nötig, durch eine Phlebographie erfolgen muß, obschon diese mit einer Verzögerung der dringenden Behandlung verbunden ist. Bei Lungenembolien, die den Verdacht einer Venenthrombose erwecken, ist die Hypoprothrombinämie viel häufiger; jedoch darf ihre Feststellung die Anwendung größerer Heparindosen nicht verhindern. Die Dicumaroldosen sind um so höher zu wählen, je stärker die Hyperprothrombinämie am Anfang oder während der Behandlung ist

Thrombosedrohung

D. van Veen

«Bethesda», Hoogeven (Holland)

Die Behandlung der diagnostisch gesicherten Thrombose bietet nur noch relative Schwierigkeiten. Seit dem Gebrauch der Antikoagulantien in adäquater Dosierung kann jede erkannte Thrombose beherrscht und einer tödlichen Lungenembolie vorgebeugt werden.

Die Aufgabe der Zukunft ist die möglichst frühzeitige Diagnose einer Thrombose. Daher die Wichtigkeit der Beurteilung einer Thrombosegefährdung, die ich mit Thrombosedrohung bezeichnen möchte.

Wo so viele Faktoren und Momente in täglich und stündlich wechselndem Maße eine Rolle spielen, da kann die Thrombosegefahr kürzer oder länger vorhanden sein, sie kann ohne weiteres wieder verschwinden, oder eine klinisch manifeste Thrombose kann folgen. Daher möchte ich an der Bezeichnung Thrombosedrohung festhalten. Diese bedeutet kein Stadium, keinen Status, sondern einen Kampf zwischen hemmenden und fördernden Momenten und Faktoren in fortwährender Spannung und Bewegung. Man könnte sie vielleicht mit einem drohenden Gewitter vergleichen, das sich in Regen und Donnerschlag entladen, aber auch dann und wann wieder verziehen kann.

Nun können weiter folgende Fragen gestellt werden

1. Gibt es überhaupt Thrombosedrohung?
2. Ist Thrombosedrohung diagnostizierbar?
3. Hat es einen Zweck, Thrombosedrohung festzustellen und zu behandeln?

Zur ersten Frage. Alle Thromboseforscher werden sich darüber einig sein, daß die Thrombosedrohung eine Tatsache ist. Bekannt ist, daß viele verschiedene Faktoren das Entstehen einer Thrombose fördern. Wenn mehrere derselben, wie z. B. Anämie, Kreislaufschwäche, Gewebezerfall, Bettruhe und vielleicht auch Depressions- und Angstzustände usw., gleichzeitig zusammentreffen, könnte man schon von einer Thrombosedrohung sprechen. *Virchow* (7, 8, 9, 10) hat alle die Thrombose

[illegible] das Entstehen einer Thrombose beeinflussen, müssen immer unbedingt in den Gerinnungsmechanismus eingreifen. Daher werden

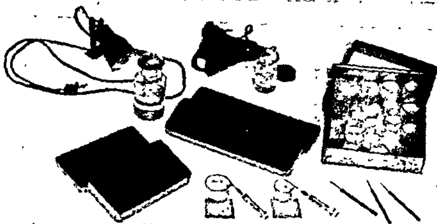


Abb. 1. Das Instrumentarium.

auch alle sonstigen Maßnahmen weniger wirksam sein als die, welche direkt der Gerinnung innerhalb der Gefäßwand entgegenwirken und welche die Koagulationsbilanz (11, 12, 13, 14, 15), d. h. das Gleichgewicht zwischen koagulationsfordernden und koagulationshemmenden Faktoren, zugunsten letzterer beeinflussen.

Bei gesunden Personen werden normalerweise die gerinnungshemmenden Faktoren deutlich überwiegen: Die Koagulationsbilanz ist stabil. Einem Trauma wird nur die physiologische ortliche Thrombose ohne weitere Ausbreitung folgen. Wenn aber die Koagulationsbilanz labil ist, d. h. wenn die koagulationshemmenden Faktoren nicht mehr oder nur noch in sehr geringem Maße uberwiegen, dann genugt ein kleiner Stress, um eine mehr oder weniger ausgebreitete Gerinnung des Blutes inner-

Ich mochte betonen, daß die Annahme der Notwendigkeit dieser Bedingung ein falscher Standpunkt ist. Die Feststellung einer Thrombosedrohung soll teils auf der Beobachtung der klinischen Symptome, welche das Entstehen einer Thrombose fordern, beruhen, teils aber bedeutet sie eine Antwort auf die Frage, ob die Koagulationsbilanz während längerer Zeit labil sei. Das festzustellen, war der Zweck unserer Arbeit.

In der stadtischen Frauenklinik zu Rotterdam haben wir mittels einer neuen Methode zur Bestimmung der Gerinnungszeit nach dem Vorkommen von Thrombosedrohung post partum und post operationem gesucht. Mit ein paar Sätzen mochte ich die Methode, die zuerst von zwei Hollandern, *van Gulik* und *Mulder*, angewandt wurde, beschreiben (Abb. 1)

... soll

tropfen beobachtet – ohne ihn zu schaukeln oder zu beruhren.

...gulations-
...raffinglas
Wenn die

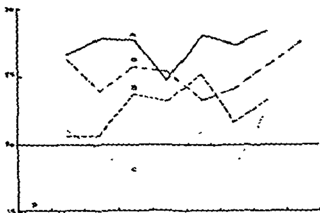


Abb. 2. A Durchschnittskurve von 66 normalen Entbindungen, B von 13 Zangenentbindungen, C von 9 Fällen nicht gelöster Placenta, D von 35 Kaiserschnitten.

Methode mit größter Sorgfalt angewandt wird, glauben wir annehmen zu dürfen, daß die koagulationsfördernde Wirkung bei jeder Bestimmung fast dieselbe ist. Wenn das der Fall ist, dann wird die Dauer der Gerinnungszeit bestimmt durch den Widerstand, der sich im Bluttropfen befindenden koagulationshemmenden Stoffe. Bei starkem Überwiegen letzterer ist die Gerinnungszeit lang, bei schwachem Überwiegen kurz. Also bei deutlich stabiler Bilanz lange Gerinnungszeit, bei labiler Bilanz kurze Gerinnungszeit.

Weil unseres Erachtens das physiologische Anticoagulans Heparin im Bluttropfen die größte koagulationshemmende Bedeutung hat, haben wir die von uns bestimmte Gerinnungszeit Heparinzeit genannt.

Mehr als 8000 Bestimmungen der Heparinzeit haben wir ausgeführt, zunächst bei gesunden Personen, dann bei gesunden Schwangeren, weiter im Puerperium nach normalen und operativen Entbindungen und in der postoperativen Periode gynäkologischer Operationen.

Bei gesunden Personen beträgt die Heparinzeit mehr als 30 Minuten. Bei 100 gesunden Schwangeren fanden wir einen Durchschnittswert von 28 Minuten. Die Ergebnisse der täglichen Bestimmungen im Puerperium und in der postoperativen Periode haben wir in Kurven graphisch dargestellt.

Fast alle Kurven bewegen sich zwischen den Grenzlinien von 20 und 30 Minuten. Ergebnisse von weniger als 20 Minuten sind selten. Wenn diese ausnahmsweise gefunden wurden, dann war das in einer Kurve in der Regel nur einmal, meistens am 3. oder 4. Tag post partum oder post operationem.

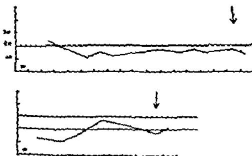


Abb. 3. Zwei Fälle von nicht gelöster Placenta mit Thrombosedrohung, am 16. und 10. Tag post partum; es folgte eine klinisch manifeste Thrombose.

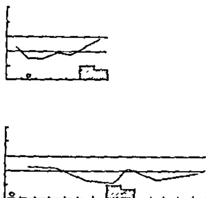


Abb. 4. Zwei Falle von Thrombosedrohung (Uterusamputation und Plastikoperation) am 7. und 14. Tag post operationem, mit nachfolgender klinisch manifester Thrombose. Die Dicumarolprophylaxe ist ungenugend.

kurven zeigen fast immer sehr niedrige Heparinzeitwerte.

Auch die Einzelkurven der nach operativen Eingriffen aufgetretenen Thrombosefälle zeigen fast ohne Ausnahme sehr niedrige Werte der Heparinzeit, jedenfalls von weniger als 20 Minuten. Der später auftretenden Thrombose wird durch eine ungenugende Prophylaxe mit Antikoagulantien nicht vorgebeugt (Abb 4).

Wir glauben daher sagen zu durfen Wenn die Heparinzeit mehrmals an aufeinanderfolgenden Tagen weniger als 20 Minuten betragt. so bedeutet das Thrombosedrohung.

Als Schlußbetrachtung unserer Arbeit ergibt sich folgendes. Einer jeden klinisch manifesten Thrombose oder Phlebothrombose geht Thrombosedrohung voraus. Oberflachliche und teilweise auch tiefe Thrombophlebitiden können ohne erkennbare Zeichen von Thrombosedrohung entstehen. Anderseits kommt Thrombosedrohung vor, ohne daß eine klinisch manifeste Thrombose unbedingt folgen muß

Einige Fälle von Thrombosedrohung mit hohem Fieber und allgemeinem Kranksein haben sich deutlich gebessert, wenn Antikoagulantien bei der Therapie mitverwendet wurden (Abb. 5). Untersuchungen über Thrombosedrohung sollten in jeder großen Klinik gemacht werden. Man kann sich dabei beschränken auf sorgfältige klinische Beobachtung, jedoch bedeuten Gerinnungszeit-, Prothrombinzeit- und Heparinzeitbestimmungen oder

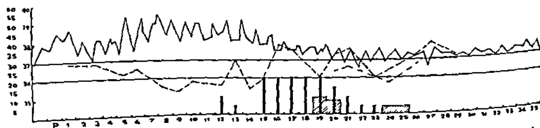


Abb. 5. Keine klinische Thrombose, aber Thrombosedrohung mit allgemeinem Kranksein, hohem Fieber und niedrigen Heparinzeiten, die sich alle bessern, wenn Antikoagulantien bei der Therapie mitverwendet werden.

…, bis wir davon überzeugt

… zu behandeln … von Nutzen ist, Thrombose-

1. *Bergquist, G.* Acta chir scand. 83, 415 (1940) – 2. *Bergquist, G.* Acta chir. scand. 92, suppl. 101 (1945). – 3. *Cummine, H.* Brit. J Surg. 35, 338 (1948) – 4. *Lyons, R. N* Brit. J. Surg. 35, 358 (1948). – 5. *de Vetten, A L* Scheltema en Holkema, Amsterdam 1950 – 6 *van Veen, D.* Van Gorcum, Assen 1949. – 7. *Virchow, R.:* Beitr. exp. Path. Phys 2, 1 (1846) – 8. *Virchow, R :* Notiz. Nat. Heilk. 37, 26 (1846). – 9. *Virchow, R.* Spec. Path. Ther. 1, 156 (1854). – 10. *Virchow, R.:* Anat. Phys. klin. Med 10, 225 (1856). – 11. *Dienst, A.* Z. Geburtsh u Gynäk 82, 102 (1920). – 12. *Boshamer, K.* Klin. Wschr. 6, 740 (1927). – 13. *Allen, E. V* J. Amer. med Ass. 134, 323 (1947). – 14. *Tocantins, L. M.* Blood 1, 156 (1946). – 15. *Koller, F* Helv med Acta 16, 184 (1949) – 16. *de Takats, G.* Surg. Gynec. Obstet. 77, 31 (1943). – 17 *Lenggenhager, K* Thieme-Verlag, Leipzig 1941 – 18. *Vierordt, C H.* Arch. Heilk. 19, 193 (1878).

Zusammenfassung. Jeder klinisch manifesten Thrombose geht Thrombosedrohung voraus. Anderseits kann Thrombosedrohung bestehen, ohne daß unbedingt eine klinisch manifeste Thrombose folgen muß. Die Thrombosedrohung läßt sich durch Bestimmungen der Heparinzeit (einer Art Gerinnungszeit) und klinische Beobachtung feststellen. Wenn Thrombosedrohung festgestellt wird, soll zum mindesten weitere klinische Beobachtung erfolgen.

Résumé. Chaque thrombose clinique manifeste est précédée d'un stade de menace de thrombose. Ce stade peut être constaté sans qu'… … le manifeste suive nécessairement.

… clu … le … … que de la détermina… t par l'observation … … de suivre de près

Summary. Every clinically manifest thrombosis … preceeded by a stage of threat of thrombosis On the other … of thrombosis without a clinically man… … reat of thrombosis is carried out by … …tion time—and by clinical observation. … should follow … has been found, at least a further thorough clinical observation

Diskussion

F K. Beller, Gießen (Deutschland). Bei der Besprechung der postoperativen Prophylaxe beobachtet man, daß verschiedene Redner sich desselben Ausdruckes bedienen, aber dennoch verschiedene Arten der Prophylaxe meinen. Wir glauben deshalb, daß es notwendig ist, zwischen folgenden Prophylaxearten klar zu unterscheiden

1. Die generelle Prophylaxe Bei ihr wird jeder Patient postoperativ am ersten, zweiten oder dritten Tag einer Antikoagulantienprophylaxe unterzogen, gleichgultig, ob mit einem Heparin- oder Dicumarinkorper

2. Die Auswahlprophylaxe. Es werden nur einige Patienten nach rein klinischen Gesichtspunkten einer Antikoagulantienprophylaxe unterzogen.

3. Die gezielte Prophylaxe. Bei ihr
Gerinnungsbestimmung eine Verkurzun.
Fur diese Art der Prophylaxe ist also
welcher Art, erforderlich.

4. Die gezielte Auswahlprophylaxe. Diese stellt eine Mischung dar zwischen einer Auswahlprophylaxe und einer gezielten Prophylaxe. Es wird einmal der Ausfall einer Gerinnungsbestimmung als Kriterium verwendet, zum anderen aber Patienten oder Patientengruppen auf Grund klinischer Ge-

rden also die hämodynamische Prophylaxe
relle Anwendung von Pharmaka, die keine

Die Bedeutung des Koagulogramms in der Diagnostik der Thromboembolie

Z. Horn

Karolyi Krankenhaus, Budapest (Ungarn) – Direktor: Dr. E. Lazarits

Der Prozeß der Blutgerinnung ist unter physiologischen Verhältnissen ein wohlkompensierter Mechanismus. Im Rahmen dieser verwickelten Regulation kann die erhöhte oder verringerte Produktion eines oder mehrerer Gerinnungsfaktoren durch die verringerte oder erhöhte .
Eine pa
dann au
ist. Es kann also nur die gleichzeitige Bestimmung der einzelnen Teilprozesse der Blutgerinnung darüber Aufschluß geben, ob die kompensierenden Prozesse normal oder pathologisch verlaufen. Diesem Zweck dient die von *Fontaine* u. Mitarb. ausgearbeitete *Koagulogrammuntersuchung* zum Nachweis der Thrombosebereitschaft und der latenten bzw. manifesten, klinisch eventuell schwer diagnostizierbaren Thrombose. Neuerdings wird diese Untersuchung von *Fontaine «Thrombogramm»* genannt.

Seit fünf Jahren verwenden wir dieses Prinzip in der Diagnose und Differentialdiagnose der Thromboembolie. Wir haben in Gemeinschaft mit *E. Kovács* und *O. Altmann* die Methode inzwischen modifiziert und weiter entwickelt. Bis jetzt haben wir mehr als 3000

positiv usw. Wir bestimmen demgemäß gleichzeitig: die Zahl der Thrombocyten, die Rekalzifizierungszeit, die Prothrombinaktivität,
Serums, das disponible Heparin und gravimet
wir den Fibrinogen-B-Test an, bestimmen die
und den Verbrauch des residuellen Prothrombins im Serum.

Unserer Erfahrung nach entspricht die durch uns eingeführte, komplexe Untersuchungsmethode den klinischen und wissenschaftlichen Anforderungen. Sie bietet dem Kliniker

sowohl in der Diagnose der Thrombose als auch bei der Bewertung der Wirksamkeit der angewandten Antikoagulantien eine bedeutende Hilfe.

Wir sind der Meinung, daß für die Beurteilung der Wirksamkeit der Dicumarintherapie der Heparintoleranztest in vitro von Bedeutung ist. Dieser Test wird voraussichtlich die Koagulogrammethode nützlich ergänzen. So kann z. B. während der Behandlung mit Dicumarin die Zahl der Versager reduziert und Fehldosierung vermieden werden.

Bei der Bewertung des Koagulogramms muß in Betracht gezogen werden, daß *die Thrombose eine Krankheit ist* und die Thrombenbildung nur deren *Folge*. Diese Folgeerscheinung, nämlich der Thrombus, kann nach der Heilung der Thrombosekrankheit

dieser Periode

ıe Thrombose-

Jntersuchungs-

methoden nicht nachzuweisen ist. Demgemäß ergeben sich bei dem Vergleich des klinischen Krankheitsbildes und des Koagulogramms vier Möglichkeiten.

1. Eines oder mehrere der klassischen klinischen Symptome der Thrombose können registriert werden und das Koagulogramm zeigt gesteigerte Funktion der aktiven Gerinnungsfaktoren neben normaler oder verminderter Funktion der Inhibitoren. Dieser Zustand ist der schwierigste, es besteht die Gefahr der Progression, der Kranke bedarf sofortiger Behandlung mit Antikoagulantien.

2. Das Koagulogramm ist nicht kompensiert. Es zeigt gesteigerte Koagulabilität, dagegen gibt es keine manifesten klinischen Symptome der Thrombenbildung. In solchen Fällen soll mit wiederholter gründlicher klinischer Untersuchung, wenn nötig mit Phlebographie, festgestellt werden, ob es sich nicht um eine latente Thrombenbildung handelt. Wenn diese Möglichkeit ausgeschlossen ist, wird eine Behandlung mit Antikoagulantien nur in dem Falle notwendig sein, wenn der Patient vor einer Operation steht oder sie schon überstanden hat. Selbstverständlich darf der Patient erst nach abgelaufener Dicumarinwirkung operiert werden.

3. Das Koagulogramm zeigt einen normalen Zustand an oder weicht davon nur wenig in der Richtung gesteigerter Koagulabilität ab (z. B. eine geringe Positivität des Fibrinogen-Tests). Gleichzeitig ist aber klinisch die Anwesenheit eines Thrombus nachzuweisen. In solchen Fällen bestehen zwei Möglichkeiten: a) Der Organismus hat die gesteigerte Anlage zur Koagulation schon mit seinen eigenen Inhibitorenstoffen kompensiert. b) Die Thrombosekrankheit als solche ist schon abgelaufen, nur der Thrombus – in der Phase der Organisation bzw. der Rekanalisation – ist noch vorhanden. In diesen Fällen wird kein Anticoagulans gegeben.

4. Es sind Fälle bekannt, in denen der Organismus die Hyperkoagulabilität mit Hilfe gesteigerter Produktion oder Aktivierung disponiblen Heparins oder lipoidartigen Antithrombins überkompensiert. In solchen Fällen hat man seine Meinung sehr vorsichtig zu bilden, denn es besteht die Möglichkeit, daß es sich nur um einen Übergangszustand

ı dem Über-

ıungsverhält-

yperkoagula-

bilität eintritt, unverzüglich die Dosierung von Antikoagulantien begonnen.

Es ist also ersichtlich, daß mit Hilfe der Koagulogrammuntersuchungsmethode die Thrombosekrankheit in ihrem ganzen dynamischen Verlauf wahrzunehmen ist. Es steht aber auch fest, daß allein aus dem Koagulogramm die Thrombose nicht festgestellt werden kann. Wie die meisten Laboratoriumsuntersuchungsmethoden führt auch das Koagulogramm nur mit dem klinischen Krankheitsbild zusammen zum gewünschten Resultat.

Die idealsten diagnostischen und therapeutischen Resultate können unserer Meinung nach dann erreicht werden, wenn dieselbe Person, die das Koagulogramm ausführt, auch den Patienten beobachtet und die Behandlung leitet. Wir gehen nach diesem Prinzip vor. Unserer Meinung nach ist das die Erklärung dafür, daß von unseren 120 an akuter Thromboembolie leidenden Patienten nur 3 eine vorübergehende Blutungskomplikation, und zwar Hämaturie aufwiesen. Von diesen mußte aber nur bei einem nicht-operierten Kranken mit Prostatakarzinom die Behandlung abgebrochen werden, da wir eine weitere, schwierigere Blutung des zerfallenden Tumors befürchteten.

Zum Schluß sei mir die Bemerkung gestattet, daß unseren Erfahrungen nach die geschilderte Verbindung von Theorie und Praxis die Resultate der Thrombosetherapie bedeutend verbessert.

Zusammenfassung. Im Koagulogramm werden die einzelnen Teilprozesse der Blutgerinnung gleichzeitig bestimmt. Die durchgeführten komplexen Blutgerinnungsuntersuchungen haben mit dem klinischen Krankheitsbild der Thromboembolie gut übereinstimmende Resultate gezeigt. Wir können durch das Koagulogramm einen wertvollen Einblick in jene Gleichgewichtsstörungen gewinnen, die zu dem Krankheitsbild der Thromboembolie führen. Diese Methode hat sich in der dynamischen Wahrnehmung des ganzen Verlaufes der Thrombosekrankheit gut bewährt.

Résumé. Au moyen de la coagulographie nous avons déterminé simultanément les

un aperçu valable de tous les troubles importants semblables qui conduisent au tableau clinique de la thromboembolie Cette méthode a fait ses preuves, car elle permet l'observation dynamique de l'évolution de la thrombose dans son ensemble.

Summary. In the coagulogram, the different processes of blood clotting are determined simultaneously. The investigations on blood clotting have shown results which correspond very well to the clinical pattern of thromboembolism. By the aid of the coagulogram we can get a valuable insight on those disorders of balance which finally lead to the symptomatology of the thromboembolism. This method has shown good results in the dynamic perception of the whole course of the thrombotic disease.

Dépistage de l'état thrombophile par la méthode de Hartert

R. Della Santa et P. Duraffourd

Centre de Transfusion Sanguine de Genève (Suisse) – Directeur. Dr R. Fischer

cliniques de ces 18 derniers mois effectués par la méthode thrombélastographique de Hartert.

Jusqu'à présent les divers procédés basés sur des propriétés physiques plus particulière-

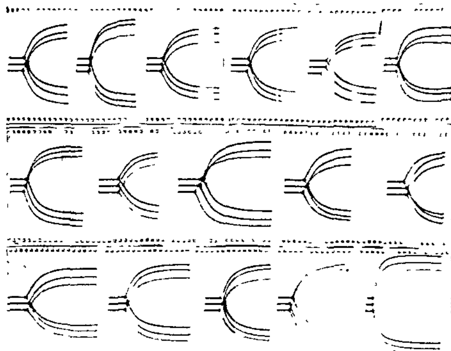


Fig. 1. Degré de reproductibilité du thrombélastogramme effectué à trois reprises simultanément chez 16 personnes

Tableau 1

Calcul du coefficient d'erreur relatif dans la mesure de r, k, Em et Ic de 16 thrombelastogrammes reproduits trois fois

r	k	Em	Ic
10	17	1,8	6
0	0	4,5	7
5	9	2	1,9
5	12	5	7
5,5	14	4	9
0	0	2	3,5
7,3	6,6	5,7	8,3
8	22	4	7
5	23	3,3	5
14	14	0	10
8	20	3,3	8
4,5	0	4	5
0	12,5	4	8
11	11	1,3	11
4,5	13	2,5	1,1
14	6,6	2	4
103,80	180,7	49,4	101,8
6,5%	11,3%	3,1%	6,3%

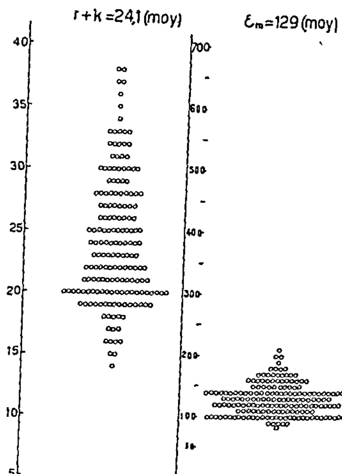


Fig. 2. Répartition des valeurs r + k et Em chez 173 sujets normaux

ment optiques, on

en Allemagne, *Vecchietti* en Italie et plus récemment *Keller* de Bâle.

La thrombélastographie analyse le processus de la coagulation sanguine par l'enregistrement photokymographique des variations dynamiques de l'élasticité du caillot en fonction du temps. On obtient une courbe qui se décompose en r = temps de réaction, k = vitesse de coagulation, Em = élasticité maxima du caillot et qui est susceptible de rendre compte de la fibrinolyse. L'allure générale de la courbe peut s'exprimer par un seul chiffre, l'index de coagulabilité (Ic) qui fait actuellement l'objet d'une étude de *Duraffourd*.

Il convient d'insister sur le fait que la courbe normale ou raccourcie est reproductible dans les limites qui permettent d'éviter des erreurs d'appréciation diagnostique à la condition qu'une rigueur technique impeccable préside aux opérations de prise de sang, de siliconage ou de paraffinage de la verrerie, de la manipulation de l'échantillon prélevé et que l'on observe le délai dans lequel le test doit être exécuté.

La fig. 1 témoigne de cette reproductibilité sur une série de 16 cas enregistrés simultanément 3 fois. Le coefficient relatif d'erreur maximale a été indiqué sur le tableau 1 pour les divers éléments du thrombélastogramme. Les résultats sont tels qu'ils ne sauraient induire

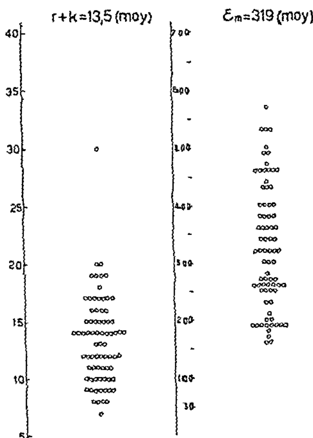


Fig. 3 Répartition des valeurs r + k et Em chez 78 sujets atteints de thromboses diverses.

grossièrement en erreur. La valeur k ou vitesse de coagulation, la plus délicate à apprécier, est susceptible de variations allant jusqu'à 11,3%

Dans la pratique, nous additionnons les valeurs r et k pour traduire l'activité thromboplastique, l'élasticité servant de recoupement et nous permettant d'évaluer l'activité plaquettaire et la quantité ou la qualité du fibrinogène

La fig 2 présente l'étude de 173 cas normaux La dispersion des valeurs r + k et de Em permet d'établir des normes qui délimitent les zones d'hypo- ou d'hypercoagulabilité.

Valeurs moyennes { r + k = 24,1 ; Em = 129 ; Ic = 100

Une série de 78 thromboses veineuses ou artérielles, compliquées ou non d'embolie ou d'infarctus datant au plus de 5 jours, montre à l'évidence (fig. 3) la profonde modification de la répartition des valeurs r + k et Em Un seul cas est doté d'une valeur r + k augmentée dans les limites supérieures de la normalité, il s'agit d'un infarctus du myocarde survenu chez un urémique.

r + k = 13,5
Em = 319
Ic* = 312

* L'index de coagulabilité actuellement à l'étude n'a été calculé que sur 31 cas.

Tableau 2

Valeurs des tests de coagulabilité au cours de traitements anticoagulants insuffisants (récidives, aggravations)

		TP 14	TPD 40	TTH 15	r + k 24	Em 100	Ic 100	Récidive, aggravation
		secondes		minutes				
Au.	♀	22	59	15	11	284	222	Thrombose veineuse, embolie pulmonaire †
Br.	♂	27	71	30	15	277	196	Angiosclérose, ictus
Ha	♂	19	60	35	11	335	360	Thrombophlébite
Cr.	♂	22	54	16	20	300	135	Embolie pulmonaire, Carcinome rectum
		20	60	15	13	317	224	Embolie pulmonaire, Carcinome rectum
Wo	♂	19	34	11	15	317	195	Phlébothrombose, infarctus pulmonaire
Re	♂	24	42	24	15	212		Phlébothrombose, infarctus pulmonaire
Du.	♀	13	39	16	8	255	272	Phlébite
Gi.	♂	16	34	17	10	212	270	Thrombose cérébrale
Du	♂	34	164	10	12	525	252	Phlébothrombose, infarctus pulmonaire, hématurie
La.	♂	16	34	7	8	400	586	Artérite thrombosante
Du	♀	50	48	9	14	455		Phlébite, infarctus pulmonaire
Fa.	♂	15	40	16	22	245	137	Phlébothrombose, infarctus pulmonaire
Ts.	♂	20	44	18	16	199	175	Phlébite
Bo	♀	16	42	14	10	233	265	Phlébothrombose, infarctus pulmonaire
Pa.	♀	17	42	26	8	300	378	Thrombose petit bassin
		27	101	20	13	190	192	Thrombose petit bassin
Gl.	♀	15	49	15	6	212	450	Phlebothrombose, sclérose multiloculaire
		17	73	14	10	203		Phlébothrombose, sclérose multiloculaire
		29	132	38	14	212		Phlébothrombose, sclérose multiloculaire
Ra.	♂	15	41	14	12	194	195	Phlébite
Ro	♀	16	34	12	9	377	357	Phlébite
Sa.	♂	18	30	17	11	344	273	Infarctus du myocarde
Mo	♀	∞	∞	∞	11	567	265	Thrombophlébite, hémorragie, embolie pulmonaire
	.	62	∞	∞	9	545	342	Thrombophlébite, embolie pulmonaire †
Ch.	♂	15	40	15	9	455	369	Infarctus pulmonaire, Carcinome pulmonaire
Mit.	♀	18	39	15	13	355	275	Infarctus du myocarde
		19	65	30	10	400	330	Infarctus du myocarde
La.	♀	17	44	18	16	212	175	Thrombophlébite
		17	57	15	13	222	200	Thrombophlébite
We.	♀	13	33	16	5	300	548	Embolie pulmonaire
Mo.	♀	24	68	24	14	233		Phlebothrombose
Au.	♀	15	36	12	15	400	245	Thrombophlebite
		22	59	15	11	284	222	†
Co.	♂	18	50	20	10	284		Infarctus pulmonaire
de Pi.	♀	16	42	15	13	455	261	Phlébothrombose, infarctus pulmonaire
Sc	♀	23	51	∞	24	163		Thrombophlebite, abcès amœbien
Pa.	♂	15	47	17	12	222	182	Infarctus myocarde, phlébothrombose
Ka.	♂	19	48	20	21	170	216	Embolie pulmonaire, Carcinome int. grêle
Wa.	♀	27	56	32	16	300		Embolies pulmonaires multiples
		20,7	52	16,9	12,4	304,1	276	= valeurs moyennes

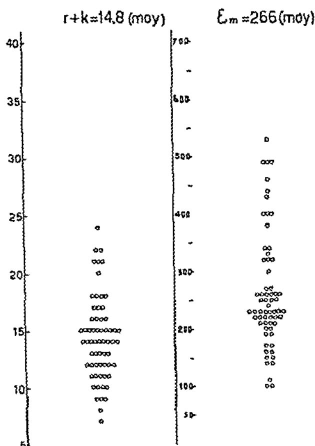


Fig 4 Répartition des valeurs r + k et Em chez 62 sujets présentant une diathèse thrombophile.

Contrairement à notre espoir il est impossible de différencier les états thrombophiles et les *thromboses avérées ainsi qu'en témoigne la fig 4 Cependant la dispersion des valeurs est* plus restreinte et les moyennes plus élevées dans cette dernière catégorie.

r + k = 14,8
Em = 266
Ic = 203

Le fait le plus important nous apparaît être celui de la persistence d'un thrombélastogramme thrombophile au cours d'un traitement anticoagulant insuffisant ayant permis l'apparition d'aggravations ou de récidives de la thrombose (élévation du pouls, clocher thermique, augmentation de l'œdème, modification électrocardiographique, etc.) C'est ce que nous avons enregistré à 40 reprises chez 32 malades atteints de thromboses diverses.

Tableau 3
Moyennes des valeurs des tests de coagulabilité au cours de traitements anticoagulants insuffisants

TP (14)	TPD (40)	TTH (15)	r + k (24)	Em (120)	Ic (100)
20,7 80%	52 57,5%	16,9 35%	12,4	304,1	276
temps allongés			pas de courbe d'hypocoagulabilité		

Les tests classiques présentent un allongement sensible (dans certains cas allant jusqu'à l'incoagulabilité) dans les proportions relatées sur le tableau 3, alors que la totalité des thrombélastogrammes sont subnormaux ou thrombophiles (fig. 5). Cette dissociation est une indication précieuse pour estimer l'efficacité réelle d'un taux de prothrombine ou d'un temps de coagulation (TTH in vitro). Il permet également de régler avec précision la posologie des anticoagulants. En vertu de ces considérations, la méthode thrombélastographique de *Hartert* nous apparaît appelée à un brillant avenir en thérapeutique clinique à la condition d'une standardisation technique parfaite et minutieuse.

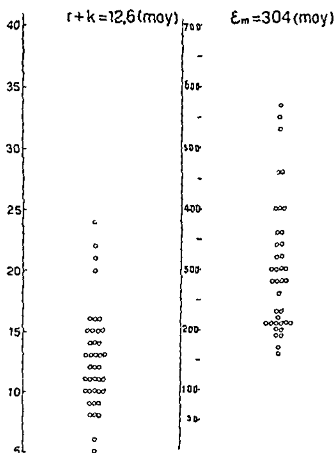


Fig. 5. Répartition des valeurs r + k et Em chez 32 sujets porteurs d'une aggravation ou d'une récidive de thrombose sous anticoagulant (40 courbes).

Résumé. La méthode thrombélastographique de *Hartert* constitue un moyen efficace de dépistage de l'état thrombophile latent ou en activité en regard des tests classiques comme le temps de prothrombine ou le test de tolérance à l'héparine in vitro. L'étude de notre
n
c
t
du type dicoumarine.

Summary. The thrombelastographic method of *Hartert* is an efficient detector of a latent or active thrombophilic state, when compared to the standard tests like the prothrombine

time or the test of tolerance of the heparin in vitro The study of our material shows that in a certain number of thrombosis all the usual tests are in agreement and show increased values while the thrombelastogram records the thrombogen tendency. This discrepancy is the rule in the case of the relapsing of diseases under anticoagulant therapy (dicumarin).

Zusammenfassung. Die thrombelastographische Methode nach *Hartert* ist, gegenüber den klassischen Tests (wie Prothrombinzeit und Heparintoleranz in vitro), ein wirksames Verfahren zum Aufspuren der latenten oder aktiven Thrombophilie. Das Studium unseres Materials zeigt, daß bei einer gewissen Anzahl von Thrombosen alle üblichen Tests übereinstimmen und verlangerte Zeiten registrieren, während das Thrombelastogramm die Tendenz zur Thrombose zeigt. Diese Diskrepanz ist die Regel bei Recidivthrombosen unter Antikoagulantientherapie mit Dicumarinen.

Thrombélastographie et thromboses post-opératoires

R. Fischer et K Moghissi

Centre de transfusion sanguine, Genève (Suisse) – Directeur: Dr R. Fischer

Il importe de voir ce que l'examen thrombélastographique apporte de pratique au chirurgien qui *se soucie des états thrombophiliques et des thromboses postopératoires*. Une pléiade d'auteurs nous ont précédé et l'école de *Hartert* fournit une moisson abondante dont nous nous réservons de discuter les résultats.

Nous avons procédé en premier lieu à cette étude dans notre propre clientèle chirurgicale. Une remarque s'impose dès lors· nous restreignons ainsi notre matériel, mais nous le conais-

la *technique chirurgicale* est toujours la même ou plus exactement la main qui l'applique toujours la même. Il n'y a pas lieu d'exposer les résultats de ces divers facteurs ni d'en discuter, quel que soit l'intérêt que cela présente *Constatons cependant* que, dans l'ensemble, cette manière de faire comportera sa contre-partie d'inconvénients pour notre recherche· la principale est que le matériel de phlébites, de thromboses post-opératoires et d'infarctus pulmonaires ainsi recolté est très minime, nos chiffres de complications étant extrêmement bas.

Dans une étude sur l'embolie pulmonaire, en 1942, nous constations les chiffres suivants·

de 1934–1942	opérations	1121
	décès dans les 2 mois post-opératoires	23
	embolies et thromboses	12
de 1942–1947	opérations	1091
	décès	22 *soit* 2%

Par contre sur *2500* opérations[1] de 1948 à ce jour, 20 juillet 1954, nous comptons 25 décès survenant dans les 2 mois après l'opération, soit 1%, mais nous ne totalisons que *3 embolies*

[1] Nous nous bornons à étudier les vingt dernières années où notre travail fut entièrement centralisé dans une seule technique et rendu de ce fait vraiment comparable

mortelles. Sur ce même chiffre d'opérations 2500 de 1917-1951, les thromboses ayant prolongé le séjour de

nos opérés de 15-20 jours sont de 1%
la morbidité légère: point de côté, douleur dans le mollet, prolongation du séjour moyenne de 6 jours représente le 2%

Entre 1953 et 1954 sur 190 opérations, les cas

d'infarctus légers sont de 4
de phlébites sont de 7 soit environ . . . 2%

Nous pensons que l'amélioration très réelle et progressive est justement due aux facteurs dont nous nous entretenions tout à l'heure, car elle porte presque entièrement sur la disparition des morts par embolie.

Actuellement, notre technique est la suivante:

Prémédication courante. La veille gardénal 0,10 mg, nembutal 100 mg, phénergan 1 cm³. *Le matin de l'opération* un dolosal-atropine, au delà de 70 ans, pas de dolosal.

Narcose. Intubation ou circuit fermé, induction pentothal-atropine-curare oxygène-protoxyde et très rarement cyclopropane, fréquemment novocaïne à 5% intraveineuse 5 cm³ dans le goutte à goutte

faible de nos complications thrombosiques actuelles.

Il en résulte que nous ne disposerons que de peu de courbes de thromboses puisque notre appareil n'est en fonction que depuis 1953 et que sur 490 opérations nous totalisons seulement.

11 cas dont *4 cas* d'infarctus pulmonaires
et *7 cas* de phlébites

Tableau 1

176 opérations du 1er janvier au 30e juin 1954

Crâne, SNC, crâniectomies	5	Appendicites	24
Cou, ganglions	3	Côlon (résections)	3
Goitres	9	Grêle (résections)	3
Thorax, côtes	–	Hémorrhoïdes	1
Médiastin	–	Hernies	16
Laminectomies cervicale et lombaire	3	Reins, hypernéphrome	1
Coccyx	1	Ostéosynthèses	12
Sympathectomies dorsale et lombaire	3	Genoux, ménisques	8
Hanches (Judet élargi, Gosset)	3	Fibromes, gynécologiques	17
Abdomen	16	Seins (cancers)	7
Oesophage	1	Varices	2
Estomac (résection)	11	Divers	20
Vésicule, cholécystectomies	7		

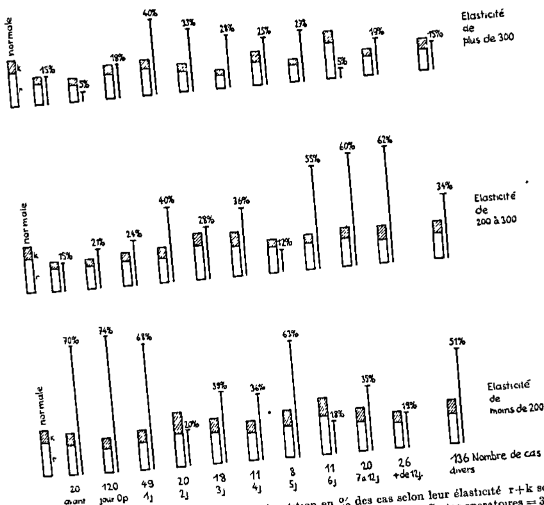


Fig. 1. Cas ayant évolué sans thrombose – répartition en % des cas selon leur élasticité r+k sont calculés en établissant la moyenne des cas journaliers de chaque catégorie. Suites opératoires = 303, divers = 136

... étudié la courbe thrombélasto-

semble
Enfin,
On ...
même dan
entachés de ...
mais ces cas
sang. Notons
de prises bien
incidents te
recours au n
elle-même, ...

grammes. Cependant il arrive que ces incidents peuvent rendre un résultat ininterprétable.

D'autres ennuis guettent le médecin: la thérapeutique post-opératoire utilise très fréquemment la voie intraveineuse et quelle que soit l'habileté de celui qui prélève le sang, ses ponctions ne sont pas inoffensives. Il nous souvient d'un cas de fracture grave de l'humérus ostéosynthésée qui, après une phlébite de la jambe, fit une phlébite du bras sain et cette complication n'était pas sans rapport avec les nombreuses prises de sang intraveineuses imposées à ce bras. Ces ennuis sont inhérents à toute méthode qui requiert la voie intraveineuse, mais ils en limitent l'emploi chez des opérés aux veines difficiles.

Tous ces préliminaires un peu longs nous paraissent nécessaires pour aborder la discussion des résultats que nous exposons maintenant.

Nous avons exprimé ces résultats en tableaux, ce mode d'expression nous étant apparu comme le plus lisible et surtout plus expressif que les autres moyens employés. Pour ce faire nous accompagnons chaque graphique de la représentation d'un cas moyen normal. Nous avons calculé la hauteur millimétrique de telle sorte que r + k (soit 18 + 7) et Emx (élasticité normale 130) arrivent au même niveau. De cette façon, toute variation sera facile à lire et à interpréter.

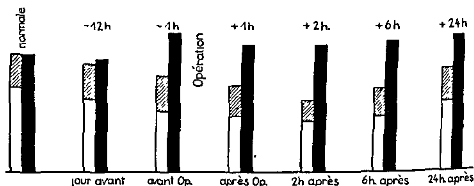


Fig 2 Moyenne de 10 cas examinés le jour de l'opération.

La fig 2 montre l'évolution de la courbe *élastographique* dans les heures qui suivent l'opération chez 10 opérés. Les variations individuelles étaient suffisamment infimes pour que les moyennes de chaque mesure soient significatives. On voit que dans l'ensemble ces 10 cas étaient à peu près normaux le soir précédant l'opération. Le matin même de l'opération, avant l'induction au pentothal, on doit constater que le jeûne et la prémédication donnent une tendance hypercoagulable; mais dans les 24 heures qui suivent l'intervention, l'élasticité reste inchangée et normale alors que 2 heures après le réveil il y a une accélération évidente de la coagulation (r + k très raccourcis).

Dans la fig. 1 nous voyons un ensemble de courbes obtenues chez nos opérés examinés jour par jour avant, pendant et après l'opération et qui n'ont présenté *aucun élément clinique de thrombose*. En comparaison avec la courbe moyenne normale nous constatons que:

70% de nos opérés présentent avant l'opération un chiffre de r + k normal avec une élasticité au-dessous de 200.

15% ont une élasticité de 200–300 et

15% ont une élasticité au-dessous de 300

Ces deux derniers groupes ont aussi un r + k *diminué*, ils présentent donc *déjà* l'image d'une courbe d'*hypercoagulabilité*.

La *prémédication* agit, semble-t-il, sur l'élasticité qu'elle diminue tout en raccourcissant r + k et surtout en accélérant la vitesse de l'établissement du caillot *k diminue*.

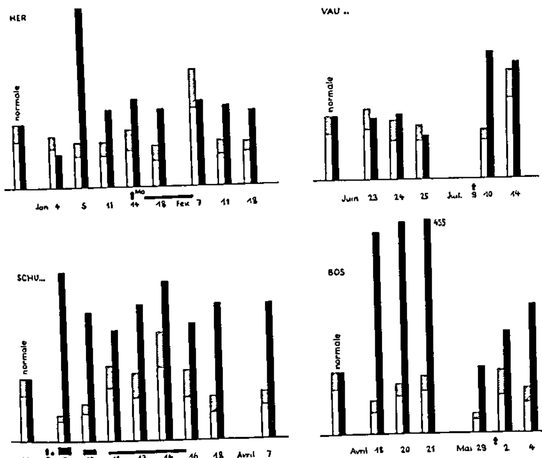


Fig. 3. Evolution des courbes d'infarctus. Mo = morphine, ■ = traitement au tromexan, → † début de la thrombose

Si l'on suit la courbe des jours on constate que·

Le *1er jour* après l'opération
68% sont normaux, r + k et Emx dans les limites, mais
24% ont une élasticité de 200–300 et
18% ont une élasticite au-dessus de 300
Au *2e jour* tout change:
20% ont une élasticité normale, mais leur *k est allongé*
40% ont une élasticité de 200–300 avec r normal et k raccourci
40% ont une élasticité de plus de 300 avec des chiffres impressionnants allant jusqu'a 600; r reste normal (temps de coagulation) mais k est petit, vitesse de coagulation rapide.

Sans nous appesantir sur chaque tracé, constatons qu'en général le 5e jour voit une reprise de l'élasticité normale et que du 7e au 12e jour la grande majorité des opérés présente une élasticité entre 200 et 300 et un r + k raccourci, soit une nette tendance hypercoagulable. Enfin il faut bien constater que plus du 20% des opérés ont toujours une élasticité bien au

[illegible]

possédons pas de thrombélastogrammes avant l'incident ou avant l'opération.

C'est ainsi que Her. a été opéré d'urgence le 31 décembre 1953 d'une fracture comminutive du fémur et nous ne commençons les examens que le 4 janvier 1954.

Schu. a été également opéré d'urgence d'un écrasement du genou le 23 février 1953, la courbe thrombélastographique du 9 mars 1953 correspond à l'établissement de l'infarctus.

Bos. a été opéré d'une large résection sigmoïdienne le 16 avril 1953 et là encore nous n'avons pas de courbe préalable.

Vau. par contre, opérée d'une laminectomie L5/S1, a été examinée le 23 et opérée le 24 juin 1954.

Nous considérons comme moment de l'infarctus celui où la clinique peut nous alarmer: un point de côté, une respiration très superficielle dans cette région, une transmission de la voix très voilée et à la scopie une zone de clarté au-dessus de cette base suspecte. Ce sont là les signes du tout début. A ce stade la douleur n'est pas toujours vive, angoissante, la fièvre n'a pas gravi la première ou les premières marches de son ascension et le pouls est encore souvent peu accéléré. Il n'y a pas de crachats. Tous nos cas ont signé leur infarctus par leur évolution.

Dans les 24 heures de ces premiers signes, le thrombélastogramme présente toujours une augmentation de l'élasticité significative, un raccourcissement plus ou moins marqué des temps r et k. Le tableau est très net dans le cas Vau que nous avons bien suivi, mais cependant les thrombélastogrammes précédant l'incident n'avaient rien d'alarmant. Mais, nous dira-t-on, pourquoi manquent-ils entre le 25 juin et le 9 juillet ? C'est simplement parce que il est quelquefois impossible de prélever sans cesse du sang à nos malades.

Voici le cas Bos opéré le 16 avril 1953 Il présente, 48 heures après l'opération et les jours suivants, une courbe extrêmement inquiétante avec un très gros raccourcissement de r et de k et une élasticité impressionnante. Rien ne se passe Un mois plus tard le 29 mai, l'élasticité est normale, r + k sont ...rctus sévère qui ne présente qu'une

... sans aucune alarme prémonitrice le 7 mars et les thrombélastogrammes suivants sont éloquents. L'élasticité du caillot reste très élevée même lorsque les temps r et k obéissent doucement à la thérapeutique du tromexan

De même Her opéré le 31 décembre 1953 est contrôlé dès le 4 janvier 1954. A cette date l'élasticité est très faible, puis 24 heures plus tard elle est considérable et redevient presque normale 6 jours après 14 jours après le malade présente un thrombélastogramme peu significatif et le *même jour* apparaissent les *premiers signes* de l'infarctus.

Tous les cas de phlébo-thromboses sont des phlébo-thromboses des jambes

Les tableaux de la fig 4 parlent d'eux-mêmes et n'appellent pas de longs commentaires. D'emblée l'élasticité du caillot augmente et le temps $r + k$ se raccourcit L'augmentation de l'élasticité peut être considérable et le raccourcissement des temps de réaction r et de la vitesse de coagulation k est très marqué. Il n'y as pas la discordance que l'on voit dans les cas d'infarctus

Là encore, les dates d'
montrent que celle-ci n'a
Nous considérons ici com
mineurs avant-coureurs alarment le clinicien averti.

Conclusions

L'étude de la coagulation du sang chez les opérés par la méthode de la thrombélastographie apporte des constatations intéressantes.

Pendant les premières 24 heures, la plupart des opérés présente une légère augmentation de la vitesse de coagulation, celle-ci s'établit plus rapidement et le caillot se fait plus rapidement (r + k), l'élasticité de ce caillot est peu modifiée.

lot. L'élasticité est également dans la grande majorité des cas fortement augmentée, ceci

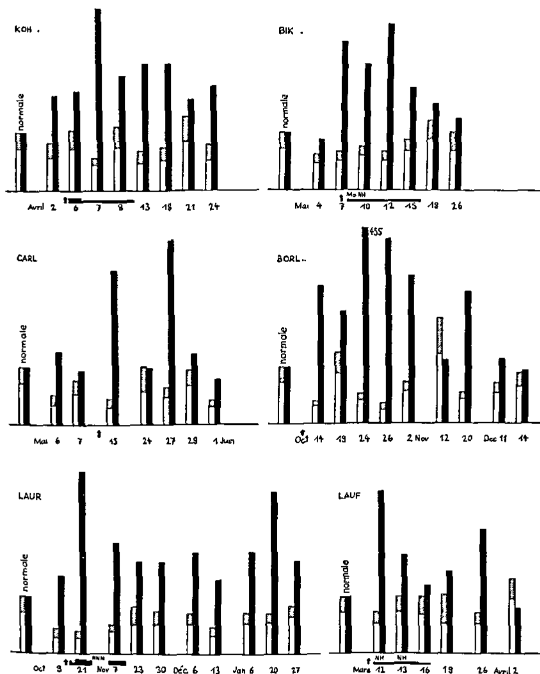


Fig 4 Mo = Morphine, N = Novocaïne i v , H = heparine, ■ = traitement au tromexan, † = début de la thrombose

atteint plus de 80% des opérés autour du 2e jour et, chose intéressante, après une normalisation passagère ces mêmes chiffres se retrouvent autour du 12e jour.

Le 2e jour 40% des opérés ont un raccourcissement de r + k et une élasticité au-dessus de 300, soit dans une zone de très grosse hypercoagulabilité dite de grave thrombophilie et dans le nombre de cas examinés on peut évaluer au moins à 20% les examens de ce type

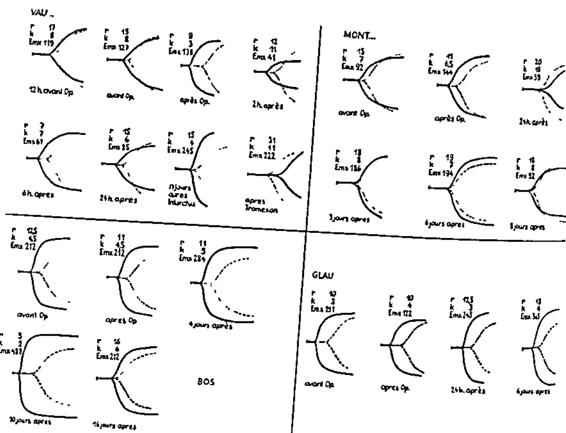


Fig. 5.

d'hypercoagulabilité notable. Cependant ces malades *n'ont présenté à aucun moment aucun signe clinique quelconque de thrombose*, même lorsque leur courbe est alarmante (voir calque Bos., fig 5).

Si nous nous penchons sur les examens des cas ayant présenté des infarctus et des thromboses de la fémorale, nous devons constater que l'évolution de leur courbe présente quelques différences, mais ces cas sont si peu nombreux dans notre expérience que ces remarques ne doivent apparaître que comme hypothèse de travail.

Les infarctus présentent des variations de la courbe élastographique et ces variations ne s'exercent *pas toujours dans le même sens* il arrive que l'élasticité du caillot ne concorde pas avec les temps r + k; ainsi il n'y a pas toujours un raccourcissement de r + k et une augmentation de l'élasticité. Celle-ci semble plus déterminante à elle seule parce qu'elle est toujours très élevée.

Au contraire, les cas de phlébothromboses [illegible] e évolution progres- [illegible] il éclate presque et [illegible] nous devons admettre que ces examens répétés [illegible], de cet ensemble de [illegible] ne nous per- [illegible] contre d'exprimer une hypothèse: on voit que ces deux malades [illegible] calques (fig. 5) permet par avant l'opération, que dans les heures qui suivent ces malades ont des courbes normales courbe d'hypocoagulabilité qui chez Vau. est celle d'une *thrombopénie* et *l'élasticité du caillot est très diminuée* dans les 24 heures qui suivent l'opération. Faut-il voir une relation entre cet état et les thromboses qui se développeront ? Cette thrombopénie nous rappelle opportuné-

ment que la thrombose n'est pas l'hypercoagulabilité, qu'elle est le fait d'un état des parois vasculaires et de la totalité du sang et dans celui-ci certainement le fait des thrombocytes. Il serait extrêmement intéressant de voir si cela se reproduit et si une recherche systématique montre cette phase d'hypocoagulabilité chez les malades qui présenteront une thrombose. Nous nous y emploierons.

Pour le traitement des thromboses éventuelles, deux attitudes sont possibles: on en reste aux contrôles de la coagulation courants épaulés par quelques thrombélastogrammes avant et après l'opération et aux examens cliniques ceux-ci étant déterminants. Au contraire, on examine au thrombélastographe chaque jour les opérés et on applique systématiquement un traitement hypocoagulant (tromexan) à tout malade présentant une accélération de la coagulation et une élasticité trop grande du caillot. Ceci serait une thérapeutique préventive du même ordre que celle qui prescrit la pénicilline à tous les opérés. Notre pratique ne nous convainc pas de son utilité, cependant pareille attitude peut se défendre s'il est démontré que grâce à elle on évite toutes les thromboses de nos opérés et qu'elle est inoffensive.

Lorsque la thrombose est cliniquement menaçante, même sans concordance entre ses signes cliniques et le thrombélastogramme, ce qui est quelquefois le cas, ou lorsque de toutes

[illegible]

que dans nos conditions opératoires et climatiques de petites doses de tromexan suffisent à normaliser la courbe. De trop faibles doses ne la normalisent pas mais prédisposent à la rechute. Il n'y a aucun intérêt à atteindre une courbe d'hypocoagulabilité très marquée, bien au contraire. Il est par contre absolument nécessaire d'avoir une courbe subnormale pendant plusieurs jours, soit pendant quatre examens espacés de 48 heures au moins, pour estimer le danger écarté.

Certains de nos cas, tel Car., ont continué à prendre 1, 0,75 ou 0,5 mg de tromexan, la dose étant fixée d'après la courbe, pendant *2 mois après l'incident.*

Nous rejoignons là les constatations que nous faisons dans la thérapeutique de l'hypercoagulabilité des thromboses artérielles coronaires ou cérébrales par exemple. Dès lors normaliser la courbe du thrombélastogramme est le but principal qu'il faut atteindre et maintenir.

Résumé. On ne peut pas, à notre avis, dépister une thrombose post-opératoire par l'examen thrombélastographique seul. Par contre, dès que le traitement anticoagulant est mis en œuvre, son contrôle par le thrombélastogramme nous apparaît des plus utile.

Summary. In our opinion it is not possible to trace a post-operative thrombosis by thrombelastography only. On the other hand, the thrombelastogram appears to be very useful for the control of anticoagulant therapy.

Zusammenfassung. Nach unserer Ansicht läßt sich eine postoperativ auftretende Thrombose durch die Thrombelastographie allein nicht voraussehen. Hingegen laßt sich die einmal begonnene antikoagulierende Behandlung durch das Thrombelastogramm sehr gut kontrollieren.

Unsere Erfahrungen mit der Thrombelastographie auf dem Gebiet der Thromboembolie

H. Zacherl

Aus der II. Universitätsfrauenklinik in Wien (Österreich) – Vorstand: Prof. H. Zacherl

Die in letzter

Häufigkeit der I

stätigt werden. (

fälligkeit für diese Erkrankung post operationem oder post partum besteht, so hatten doch auch wir schon lange das Bestreben, Thrombose und Embolie durch prophylaktische Maßnahmen zu verhüten und so die Ursachen so mancher unliebsamer Zwischenfälle zu beseitigen, die oft den Erfolg einer gelungenen Operation in Frage stellten oder zunichte machten Dieses Bestreben wurde verstärkt, als uns in den Antikoagulantien endlich Mittel zur Verfügung standen, diese Erkrankung zu verhindern und wirksam zu bekämpfen. Die selektive Anwendung dieser Mittel insbesondere zur Prophylaxe der Thromboembolie bereitete aber noch vielfach Schwierigkeiten Die klinische Auswahl der Patienten nach den verschiedensten Merkmalen brachte uns leider nicht immer den gewünschten Erfolg. Die bekannten Laboratoriumsmethoden zur Erkennung einer Thrombosegefährdung waren aber teils kompliziert, teils auch unzuverlässig. Wir haben es deshalb freudig begrüßt, als uns die Thrombelastographie auch in der Anwendung bei der Prophylaxe und Therapie der Thromboembolie als zuverlässige und genaue Methode bekannt wurde. Seit 1½ Jahren haben wir nun schon einen Thrombelastographen an unserer Klinik zur Erprobung aufgestellt. Wir können die schon von anderer Seite, insbesonders von *Runge* und *Hartert*, gemachten Erfahrungen durchaus bestätigen. Die signifikante Verkürzung der durch die Thrombelastographie bestimmten Gerinnungswerte ist auch nach unseren Erfahrungen das bisher sicherste Zeichen für eine drohende Thrombose. Da man diese verkürzten Gerinnungswerte meist schon Tage vor dem Manifestwerden einer Thrombose feststellen kann, so besteht fast immer die Möglichkeit, mit dem sofortigen Einsetzen einer geeigneten antikoagulierenden Therapie die Thrombosegefahr zu verhindern

der häufigen Blutentnahmen bedeuten

Bei den durch das Thrombelastogramm kontrollierten Fällen haben wir bis jetzt keinen Fehlschlag zu verzeichnen gehabt, d. h. bei allen prophylaktisch kontrollierten Patientinnen konnte durch (

Therapie eine '

trollierten Pati

Symptome auf.

wertung mittels Thrombelastogramms vorgenommen. Die Verkürzung der Reaktionszeit

war bei diesen Fällen manchmal nicht mehr nachweisbar, doch war dann die klinische Diagnose meist eindeutig und somit für die Therapie ausschlaggebend.

Bei jenen Fällen, wo zunächst keine Auswertung durch das Thrombelastogramm vorgenommen wurde und dann plötzlich verdächtige Schmerzen in den Waden angegeben wurden – wie sie auch sonst bisweilen beim ersten Aufstehen nach längerem Krankenlager auftreten können –, war die differentialdiagnostische Klärung, ob Muskelschmerz oder beginnende Thrombose, *mit Hilfe der Thrombelastographie leicht und sicher. Das früher schon*

haben wir bereits signifikante Werte erhoben Hier waren die Thromben vermutlich noch im Wachsen. Bei der Behandlung unserer Karzinomkranken standen wir oft vor der klinisch nicht leicht zu entscheidenden Frage, ob eine die untere Extremität betreffende Schwellung auf einen Recidivtumor oder aber auf eine interkurrente Thrombophlebitis *zurückzuführen ist. Mit Hilfe der Thrombelastographie konnten wir die meisten Fälle klären,* und unsere Diagnose wurde durch den Erfolg der entsprechenden Behandlung nachträglich bestätigt.

Wir möchten noch hervorheben, daß wir bei der Untersuchung Schwangerer bezüglich ihrer Thrombosegefährdung wegen der in dieser Zeit bekannten physiologischen Erhöhung des Prothrombinpotentials mit den bisherigen Untersuchungsmethoden keine brauchbaren Erfolge erzielen konnten. Bei Überprüfung der Gerinnungswerte Gravider mit der Thrombelastographie fanden wir aber, daß diese kaum wesentlich von denen Nichtschwangerer abwichen *und auch hier Verkürzungen der Normalwerte als signifikant für Thrombosegefährdung* anzusehen sind Wenn wir auch mangels einer für Mutter und Kind gefahrlosen und doch wirksamen antikoagulierenden Therapie für die Zeit der Gravidität diesen Vorteil noch nicht entsprechend auswerten können, so gelang es uns doch, auch mit den bisherigen therapeutischen Möglichkeiten in vielen Fällen durch rechtzeitiges Erkennen die Gefahr einer Thrombose und vielleicht auch so manche Embolie zu verhindern.

Wir behandeln nur die akuten und bedrohlichen Fälle von Thrombosen oder Embolien mit Heparin, alle übrigen Fälle werden schon seit längerer Zeit nur mehr mit dem ausgezeich-

leluntersuchungen die Überlegenheit der Thrombelastographie sowohl betreffs der Genauigkeit wie auch der Verläßlichkeit der gefundenen Gerinnungswerte im Vergleich mit den anderen Kontrollmethoden feststellen

Zusammenfassung. Die neue Therapie der Thrombose und Embolie mit den modernen Antikoagulantien ermöglicht auch eine entsprechende sichere Prophylaxe Diese kann aber nicht wahllos durchgeführt werden, da sie nicht ungefährlich ist Die Auswahl der gefährdeten Patienten mit klinischen Methoden ist unsicher Die bisher bekannten Laboratoriumsmethoden, die die Gerinnungsneigung anzeigen sollten, sind teils kompliziert, teils unverläßlich Erst die Anwendung der Thrombelastographie gab uns eine verläßliche Handhabe, eine Thrombosegefährdung rechtzeitig zu erkennen, und die Möglichkeit, durch prophylaktische Behandlung *eine Embolie zu vermeiden Unsere bisherigen, einjährigen* Erfahrungen mit dieser Methode sind durchaus günstig. Bei laufender Kontrolle der Gerinnungswerte ist wegen der geringen Fehlerbreite dieser Methode kaum mit Fehlschlagen zu rechnen. Insbesondere bei Fällen, wo normalerweise eine Erhöhung des Prothrombinpotentials vorhan-

den ist, wie in der Schwangerschaft und unmittelbar post partum, hat sich die Throm-
elastographie bewahrt, da die damit bestimmten Werte in solchen Fallen meist norm
bleiben.

une embolie par une thérapie prophylactique. ... temps le danger thrombotique et la possibilité de prévenir
depuis une année sont satisfaisantes. Nos expériences avec cette méthode faites
de coagulation, les cas non reco...

ne dénotent aucune altération pathologique. ... dans ces cas les résultats obtenus avec cette méthode

Summary.
drugs makes
with caution a
by clinical methods is unreliable ... selected cases. The selection of patients threatened with thrombosis
methods for determining
... partly unreliable. Only
...graphy enabled us to recognize a patient's danger in time and to
avoid embolism by prophylactic therapy. Our experience during the past 12 months with
this method is favourable. By controlling the coagulative factors continuously, failures
rarely occur on account of the method's small error. Especially in cases with normally in-
creased prothrombin estimations, as during pregnancy and immediately after labour,
thrombelastography has proved of value for it has shown that the figures do not deviate
from the norm.

Le diagnostic précoce clinique et sérologique des thromboses veineuses chirurgicales

J. Le Brigand, F. d'Allaines (Paris) et Th. Hoffmann (Sarrebruck)

Clinique chirurgicale de l'Hôpital Broussais, Paris (France) – Directeur: Prof. F. d'Allaines

Il y a très longtemps que le problème des thromboses veineuses préoccupe les médecins. Leur gravité est en effet bien connue autant pour les séquelles locales que pour les accidents d'embolie pulmonaire. Mais leur étude était limitée aux seules phlébites qui sont, à vrai dire, rarissimes. L'embolie pulmonaire massive, rapidement mortelle était considérée comme un accident inéluctable dont la survenue toujours possible grevait le pronostic de toute opération chirurgicale et, seuls, des traitements héroïques (comme l'opération de Trendelenburg) avaient été proposés.

Mais, actuellement des notions nouvelles aussi bien anatomiques que cliniques, thérapeutiques et biologiques sont venues jeter un jour nouveau sur ce problème. Ainsi la lutte contre les thromboses fait partie maintenant des soins post-opératoires courants.

Sur le plan physio-pathologique: Négligeant le rôle de l'infection on invoque maintenant, à l'origine des complications veineuses, trois facteurs · l'hypercoagulabilité sanguine, la stase veineuse, la lésion de la paroi de la veine, qui expliquent que la thrombose se fasse de préférence au niveau des vaisseaux du mollet ou plus rarement du pelvis.

Si, dans les cas chirurgicaux leur influence est indiscutable, ils ne sont pas les seuls à jouer Bien d'autres phénomènes mal ou non connus peuvent intervenir.

Ainsi, malgré tous les éclaircissements apportés, il n'en persiste pas moins de nombreuses obscurités.

En particulier, on sait que, loin de revêtir l'aspect classique de la phlegmatia alba dolens, la majorité des complications veineuses évolue d'une façon si sournoise que, même encore actuellement, l'embolie pulmonaire en est bien souvent le premier signe (74% pour *Rardin*)

De ce fait, le spectre, non de la thrombose elle-même, mais de sa complication essentielle et redoutable, hante encore l'esprit de tous les opérateurs pour lesquels il représente ...

... toute première importance Malheureusement les symptômes décrits, s'ils sont très nombreux, sont infidèles car inconstants ou tardifs. Aucun critère absolu n'existe. Une fois évoquée la possibilité de thrombose, la confirmation repose sur la réunion d'un faisceau d'arguments qui, pris isolément n'ont pas de valeur mais dont l'ensemble permet d'envisager le diagnostic avec une grande probabilité.

Il faut donc passer en revue tous les signes décrits et les grouper ensuite dans le cadre post-opératoire en essayant de dessiner ainsi, un schéma valable

I. Les éléments du diagnostic

Ils peuvent être divisés en trois classes de symptômes ceux qui sont propres à la thrombose, ceux de l'embolie pulmonaire, enfin ceux qui, indirectement, évoquent la thrombose.

A Les signes propres de thrombose

1. *Cliniquement*, il faut distinguer a) Les signes locaux – on connaît l'importance attribuée à toute une série de symptômes (douleur au mollet, spontanée ou provoquée soit par la pression sur le trajet des veines, soit par la dorsiflexion du pied, empâtement du triceps sural et autour du tendon d'Achille, œdème malléolaire, etc). Si la découverte de l'un quelconque de ces signes est un argument solide, leur absence ne permet en aucun cas d'éliminer le diagnostic A notre point de vue, en effet, il s'agit des signes initiaux d'une phlébite, et non pas d'une thrombose proprement dite

b) Les signes généraux sont, classiquement, la fièvre et surtout l'accélération du pouls En réalité cette dernière manque dans plus des 3/ des cas Beaucoup plus importante est [illegible] puis la fébricule, jusqu'à un [illegible] que est limitée En effet, si [illegible] thrombose, elle peut, dans la période post-opératoire être en rapport avec de nombreuses autres causes qu'il faudra d'abord éliminer

2 Si le tableau clinique est donc, le plus souvent très pauvre le *laboratoire* [illegible] ne guère [illegible] s de cri-

Ainsi, elles n'ont de valeur que pour le moment où la prise de sang a été faite et on sait que la coagulabilité peut, d'un instant à l'autre, varier dans de grandes proportions.

De plus, si l'hypercoagulabilité est un facteur important de thrombose, son existence n'est pas absolument nécessaire à l'apparition de la coagulation.

A notre point de vue, le seul examen valable serait un dosage de la thromboplastine circulante. En l'absence de technique actuellement valable, on peut accorder un certain crédit à la recherche de la tolérance à l'héparine in vitro, mise à l'honneur par *J. P. Soulier.* Depuis 4 ans que nous l'utilisons systématiquement, nous sommes arrivés aux conclusions suivantes. elle ne permet en aucun cas le diagnostic de thrombose, mais sa mesure répétée permet de dépister les hypercoagulabilités dangereuses et, en tenant compte de tout le contexte clinique et étiologique, de prendre la décision. Elle n'est donc qu'un argument parmi les autres.

3. En somme la symptomatologie clinique et sérologique est pauvre

Bien souvent, à moins de rechercher systématiquement les signes et de savoir les interpréter, ils passent inaperçus.

B. Les signes de l'embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire est encore l'un des symptômes révélateurs les plus fréquents. Il est bien évident que l'on n'étudiera pas les formes massives dont l'intérêt diagnostique est nul. Mais il faut savoir qu'elles représentent à peu près 20% des embolies révélatrices. Les formes moyennes ou minimes sont néanmoins les plus fréquentes.

1. *Cliniquement*, l'aspect classique de l'infarctus est rare. Le plus souvent, les embolies se marquent par:

– une apparition ou une recrudescence de la fièvre et la survenue, non d'un point de côté brutal, mais d'une certaine gêne respiratoire qui peut simuler tous les types de dyspnée.

– Fréquemment, il s'y associe un certain degré d'angoisse et de constriction thoracique. Quant aux signes physiques ils sont en règle générale, trop tardifs pour avoir de la valeur.

– Mais il existe même des embolies entièrement latentes, révélées secondairement par

4e jour après l'embolie.

3. *Electriquement* par contre les signes sont précoces. Dans les cas les plus nets, ils marquent la rotation horaire du cœur et réalisent le tracé décrit par *MacGinn* et *White.* Mais un

toujours aisé de la reconnaître. Et cependant, le diagnostic est alors encore plus urgent, car tout sujet qui a fait une embolie a 9 chances sur 10 d'en refaire d'autres parmi lesquelles 1/3 peut être une forme mortelle.

C'est pourquoi, devant un tableau post-opératoire bâtard, il faut penser à l'embolie,

C. Les signes indirects

Bien qu'apparemment sans rapport avec la thrombose, ils sont relativement fréquents et assez suggestifs.

Il s'agit essentiellement de manifestations nerveuses ou, plutôt, neuro-psychiques. On connait bien l'angoisse qui ne repose sur rien et la sensation de mort prochaine.

Il faut signaler trois autres types de manifestations nerveuses qui sont:

– la tristesse – qu'aucune raison ne peut expliquer.

– la fatigue générale avec impression d'anéantissement, disproportionnée d'avec l'importance de l'opération et les nécessités de la convalescence.

– enfin les hallucinations auditives ou plus souvent visuelles qui existent, mêlées à la réalité de la vie du sujet.

Toutes ces manifestations ont souvent une note commune, c'est leur caractère angoissant si spécial.

L'interrogatoire prend ainsi une grande valeur Mais, s'il faut insister, pour mettre en évidence ces signes que les opérés ne signalent souvent pas de peur de passer pour pusillanimes ou alcooliques, il faut bien se garder de suggérer ces symptômes.

D. En résumé

Sans revenir sur l'inconstance et l'imprécision de la majorité des symptômes, deux nous paraissent mériter une place à part. Ce sont la fièvre et les manifestations neuropsychiques où domine l'angoisse.

Malheureusement, non seulement leur individualisation n'est pas toujours facile, mais ils peuvent exister en dehors de toute thrombose.

Théoriquement le seul critère serait la phlébographie. Mais on connaît les difficultés de [illegible] taires pour l'étayer

L'étude des conditions opératoires est alors d'un bon appoint.

II. Les thromboses par rapport à l'opération

Quels sont les éléments qui, tout au long de la période chirurgicale influencent l'apparition de la complication ?

A. Avant l'intervention – ils sont en rapport avec le terrain

1 Ils peuvent être liés à la maladie

La cachexie, la déshydratation sont des facteurs favorisants, de même que l'infection: c'est ce qui explique pourquoi les thromboses sont relativement plus fréquentes chez les cancéreux, surtout digestifs.

2. Dans d'autres cas, ce sont des facteurs sociaux qui interviennent et l'on connaît l'influence des habitudes alimentaires, les régimes riches en protides semblant favoriser leur apparition

3 Plus importants encore sont les facteurs locaux· il est avéré en effet que les thromboses surviennent plus aisément chez les sujets porteurs de lésions veineuses étendues et, plus encore chez ceux qui ont déja antérieurement fait une phlébite

4. Tous ces facteurs, permettent de redouter la survenue plus facile d'une thrombose et amènent à redoubler la surveillance.

B. Pendant l'opération interviennent le siège et la durée de l'intervention

pelviennes qui favorisent la stase au niveau des membres inférieurs.

2. La complication apparaîtra d'autant plus aisément que l'opération aura été longue délabrante, hémorragique. Tous ces facteurs accroissent la coagulabilité sanguine. L'anoxie agit de la même façon.

C. Après l'opération - si le rôle de l'immobilisation est extrêmement important, et si celui de certains médicaments peut être discuté, deux facteurs sont à considérer.

1. La fièvre, surtout quand elle est liée à l'infection Elle agit en augmentant la libération de thromboplastine tissulaire.

2. Les perfusions l'injection intraveineuse de sérum amenant une hypocoagulabilité nette (*Donzelot* et *Kaufmann*) liée vraisemblablement à la dilution du sang, alors que les transfusions ou perfusions de sang ou de plasma agissent en sens inverse (*Franchi* et *J. Le Brigand*).

ments existent qui sont encore inconnus En particulier on connait les véritables épidémies de thrombose qui surviennent sous l'influence d'éléments saisonniers ou climatiques.

près sans danger et délivre alors le chirurgien de la hantise de l'embolie.

Statistique

(Service du Dr *F. d'Allaines*)

Nombre de malades etudiés* 4112 Tous malades adolescents ou adultes ayant subi des interventions abdominales ou thoraciques.
Nombre de thromboses** reconnues 187, soit 4,54% des malades.

Signes de début	Embolies pulmonaires	48 soit 25,66%
	Elévation de température	35 soit 18,7%
	Signes neuropsychiques	33 soit 17,1%
	Signes locaux	7 soit 3,74%
	Soupçon et diagnostic confirmé secondairement (embolie, signes locaux, vérification, etc.)	65
Date d'apparition ·	précoce (3 premiers jours)	11 soit 0,26%
	tardive	176 soit 4,28%

* Nous avons volontairement retiré de la liste les malades opérés pour cardiopathies acquises. Il s'agit là en effet d'un problème notablement différent, beaucoup de ces sujets ayant déjà fait antérieurement des embolies.

** En réalité, si les chiffres se rapportant aux embolies peuvent être tenus pour exacts – il n'en est pas de même pour ceux des thromboses. La difficulté du diagnostic fait qu'il est très probable qu'un certain nombre de thromboses avérés ont pu passer inaperçu alors que d'autres ont été affirmées qui n'en étaient peut-être pas.

Embolies pulmonaires

Nombre total: 54 { 1,31% des malades
23,8% des thromboses }

Révélatrices: 48 = 88,9% des embolies

dont 11 mortelles { 20% des embolies
5,88% des thromboses }

Compliquant une thrombose en évolution 6 = 11,1%
dont 1 mortelle

Mortelles 12 { 0,0020% des opérés
22,2% des embolies }

dont *11 révélatrices* = 91,66% des embolies mortelles
1 précoce
10 tardives

Résumé. Les auteurs montrent la nécessité, mais aussi la difficulté extrême du diagnostic précoce des thromboses. Tous les signes décrits sont, en effet, inconstants ou peu significatifs: de ce fait, l'embolie pulmonaire est encore trop fréquemment l'élément révélateur; et, cependant, même sa reconnaissance reste délicate On ne peut donc, dans l'état actuel de nos connaissances, qu'obtenir un diagnostic de probabilité en tenant compte, non seulement des signes constatés mais aussi du terrain, des conditions étiologiques etc. Les auteurs publient ensuite la statistique de leur service

Summary. Not only the necessity, but also the extreme difficulty of an early diagnosis of thrombosis is shown by the authors. All the described symptoms are not reliable and not typical. This fact explains why pulmonary embolism is much too frequently the first sign of the existing thrombosis, and even embolism is hard to recognise. Presently our knowledge allows only to get a probable diagnosis by accommodating not only to the observed symptoms but also to the etiologic conditions etc The authors supply the statistics of their service.

man nicht nur die beobachteten Symptome, sondern auch das «Terrain» und die ätiologischen Bedingungen usw. verwertet. Die Autoren publizieren anschließend die Statistik ihrer Klinik.

Diagnostic, pronostic, traitement et contrôle de la maladie thrombo-embolique

A propos de 46 cas traités à la clinique Baudelocque

E. Lévy-Solal et J. Chabrier

Faculté de Médecine, Maternité Baudelocque, Paris (France) – Prof. E. Lévy-Solal

Nous apportons 55 observations en série continue où le diagnostic de thrombo-embolisme a pu être évoqué: 9 d'entre elles ont été retenues parce que posant un problème de diagnostic différentiel délicat Quant aux 46 autres elles se rapportent à des accidents thrombotiques [illegible] s ont été guéries entre le 13e et le 17e jour de la [illegible]

Ces cas se décomposent de la façon suivante: 27 phlébites jambières, 8 phlébites pelviennes et 11 embolies pulmonaires.

Ainsi apparaissent *deux points essentiels:* Etablir précocement un diagnostic solide pour agir sans perdre de temps. Fixer avec certitude la date de la guérison pour ne pas prolonger inutilement un traitement qui, pour être efficace, doit être à la limite de la zone dangereuse d'hypocoagulabilité.

Sur quels critères nous sommes-nous appuyés pour résoudre ce double problème? Ils sont de trois ordres: les antécédents, les éléments cliniques, tous deux étayés par les signes humoraux.

L'anamnèse n'est pas à négliger. les antécédents, recherchés systématiquement tant chez la malade que dans sa famille, nous ont permis dans 7 cas de poser précocement le diagnostic.

Les signes cliniques ont été assez évidents dans 40% des cas pour ne prêter à aucune équivoque. Dans 60% des cas, la maladie a été dépistée plus tôt par les *petits signes* bien connus et après confirmation biologique.

Le *diagnostic différentiel* pourrait nous retenir longtemps, mais nous ne ferons que citer deux observations [illegible]

[illegible] suites de couches normales, 2 mois plus tard: appendicectomie et au 9e jour, douleur atroce dans le membre droit avec tension et [illegible]

[illegible] disparaissent, les jours suivants, les tests étant toujours normaux, on lève la malade sans aucun incident.

La *deuxième* observation a trait à une pseudo-embolie. Nullipare, salpingectomie. au 7e jour, jambes pendantes. immédiatement syncope, cyanose. Le diagnostic d'embolie est réfuté par les examens humoraux qui sont normaux on traite ce syndrome neuroplégique, sans aucun incident la malade est levée quelques jours plus tard (13e jour des suites opératoires).

Pour clore ce chapitre clinique, nous soulignerons d'une part l'importance d'un diagnostic exact et, d'autre part, la nécessité qu'il y a de ne pas méconnaître les formes à symptomato- [illegible]

tests nous ont permis en effet:

1. de confirmer ou d'infirmer un diagnostic posé,
2. de contrôler l'évolution de la maladie, d'en affirmer la guérison.

Car il n'est plus possible de juger de l'évolution d'après les signes cliniques: la courbe de température est modifiée par l'héparinisation et éventuellement par les antibiotiques, les

douleurs supprimées par l'anesthésie tronculaire ou les ganglioplégiques qui évitent les œdèmes et les modifications du pouls, conjointement aux diverses thérapeutiques.

Un mot des tests usuels.

Test de résistance à l'héparine (fig. 1) Il ne nous paraît pas mériter une confiance absolue en raison de phénomènes physiologiques propres à l'accouchée normalement hypercoagulable: il ne fait qu'exprimer ces phénomènes, augmenté au 3e jour, il revient en moyenne à la normale entre les 5e et 9e jours, mais à tous moments, il peut être augmenté ou diminué, péchant alors par excès ou par défaut. Au cours des thromboses, il nous est arrivé à plusieurs reprises de le trouver normal et son inconstance nous l'a fait rejeter. L'étude systématique des variations de *la prothrombinémie* a mis en évidence sa constante augmentation dont le maximum atteint 150% au 6e jour du post-partum physiologique, revenant à la normale au 12e jour. Les thromboses n'entraînent aucune modification caractéristique et peuvent apparaître avec une prothrombinémie très faible (—25%) De même *l'antithrombine* varie en fonction de la coagulabilité

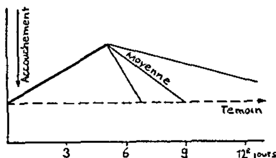


Fig. 1 Evolution du test de résistance à l'héparine dans le post-partum.

Ces tests, qui sont l'expression certaine de l'hypercoagulabilité, ne font que témoigner des processus de défense consécutifs à l'hémorragie de la délivrance (6 premiers jours). Ultérieurement, l'évolution des phénomènes de récupération hématologique sont éminemment variables selon les sujets. Aussi, du point de vue diagnostique, avons-nous abandonné ces tests les uns après les autres. Mais pour la conduite du traitement nous avons recours à eux. temps de coagulation pendant l'héparinisation, dosage de la prothrombine pendant le traitement anti-K complémentaire

Quels sont les critères que nous utilisons (1)?

Il s'agit de tests portant sur les modifications de l'équilibre protéinique plasmatique, profondément troublé lors des complications thromboemboliques: modifiés dès le début, ces tests ne retrouvent leurs valeurs normales que lorsque la malade est définitivement guérie Ils comportent.

Deux réactions concernant *les grosses molécules* (fibrine, γ-globulines). la vitesse de sédimentation (technique particulière) et gélification du plasma par le formol.

Deux réactions portant sur *les fines molécules* (α-globulines). réaction de Vernes à la résorcine, indice d'haptoglobine de Polonowski

Physiologiquement (fig. 2). La courbe décrit une parabole Les valeurs extrêmes ne dépassant pas 40 mm/60 min. pour la vitesse de sédimentation, 50° électrophotométriques pour la réaction de Vernes, 1,5° pour l'haptoglobine.

Pathologiquement · Ces valeurs seront largement dépassées, et le plasma sera gélifié par le formol en moins d'une heure. Aussi ces tests concourent-ils *d'une part au diagnostic:* L'appa-

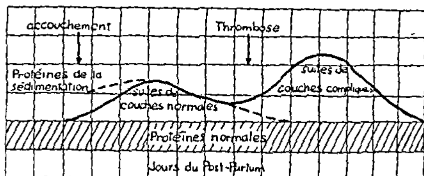


Fig. 2. Evolution théorique d'une extra-protéine d'alarme au cours du post-partum normal ou compliqué de phlébite.

rition d'une complication thrombo-embolique provoque une forte augmentation, l'anabolisme protidique étant supérieur au catabolisme des protéines formées lors de la complication cette fraction anormale constitue l'*extra-protéine d'alarme.*

D'autre part, évoluant parallèlement à la maladie, les tests permettent d'en contrôler l'évolution et la guérison. Cette évolution doit être envisagée d'un double point de vue l'aspect de la courbe, son analyse quantitative. Le seul aspect de la courbe à quelques jours d'intervalle montre si l'évolution est favorable (fig. 3) ou non (fig 4) la courbe est stationnaire ou même croissante dans ce dernier cas La réaction de Vernes, la plus précocement troublée, est aussi la première à revenir à la normale

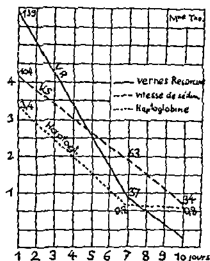


Fig. 3.

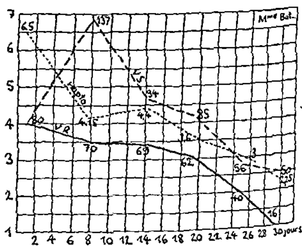


Fig 4.

Quantitativement il est possible de calculer l'évolution de chaque extra-protéine pathologique et de prévoir, dès le premier jour de la maladie, quelle doit être l'évolution la plus favorable. Il existe en effet *trois points de repère*

1. En comparant les valeurs obtenues par deux bilans, il est aisé de constater la présence ou l'absence d'une *période d'augmentation* de l'extra-protéine pathologique, dont la dégra-

c

introduite par

ils n'émettent plus que la moitié du rayonnement qu'ils émettaient au départ.

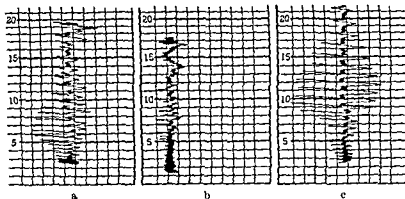


Fig 5.

On l'obtient dès le premier examen humoral en déduisant du chiffre fourni la valeur normale du test, on divise le résultat par 2 et cette dernière valeur est soustraite de celle fournie par le test. *Exemple* (test de Vernes)· 150° au premier examen dont on soustrait la valeur normale 30°· 150°—30° = 120° Ce chiffre est divisé par 2 = 60°; et l'on obtient 150°—60 = 90°. 90° est la valeur représentant la demi vie de cet exemple. Or l'expérience montre que, lorsque le traitement est *suffisant*, la demi-vie est toujours atteinte avant le 7e jour de celui-ci.

3. Le troisième point de repère est le *calcul du catabolisme hebdomadaire*, c'est-à-dire du *pourcentage de dégradation de l'extra-protéine pathologique sous l'influence du traitement* au bout d'une semaine.

Soit, par exemple, le chiffre de 130° Vernes au début de la thrombose, et celui de 45° au bout d'une semaine, on établit le rapport suivant en fonction de la valeur normale et on l'exprime en pourcentage

$$\frac{130°-45°}{130°-30°} \times 100 = 85\%$$

peut dès lors la modifier aisément ou la renforcer.

Ainsi *le traitement* peut-il être adapté au mieux de chaque cas particulier et l'on peut le diviser en deux parties un traitement «standard» et un traitement «correctif» appliqué suivant les indications fournies par les examens humoraux.

Le traitement standard comprend une phase d'héparinisation indispensable, comme le montrent les nombreuses observations de phlébites ou de rechutes survenues lors de traitements par les seules anti-vitamines K, malgré une forte hypoprothrombinémie. Le produit *utilisé est l'héparine normale, injectée par voie i v. toutes les 4 heures à la dose de 75 mg* pendant 3½–4 jours. le problème des injections intraveineuses a été résolu par l'emploi de cathéters intraveineux à demeure en polyéthylène Le temps de coagulation est mesuré à des intervalles variables après la première injection certaines malades conservant une hypocoagulabilité 6 heures après ou la perdant en 3 heures selon leur fonctionnement rénal Il est donc aisé de fixer la quantité et le rythme des injections pour que chaque malade ait une hypocoagulabilité franche et régulière A l'héparine fait suite un traitement par anti-vitamine K, de préférence le phénylindanedione associé à l'esculoside qui en potentialise les

s'il y a des foyers infectieux associés ou surajoutés. Mais il porte davantage sur la posologie et la qualité des anticoagulants on peut ainsi être amené à augmenter ou diminuer l'hépa-

rine, à repasser des antivitamines K à cette dernière ou inversement. Au traitement anticoagulant sont adjoints diverses thérapeutiques: antispasmodiques, sédatifs, contention par bandes élastiques et adhésives, etc. Quant à la mobilisation, elle consiste en mouvements simples de gymnastique au lit, dès la 8e heure du traitement: mais il ne peut être question pour nous de lever, tant que la guérison n'est pas un fait acquis. Depuis quelques mois, les ganglioplégiques font partie du traitement d'urgence des embolies pulmonaires, avec les précautions d'usage, le traitement anticoagulant faisant suite.

En terminant, nous voudrions évoquer le problème des modifications (2) physiopathologiques de la dynamique artérielle au cours des thromboses veineuses des membres. Lors des phlébites, trois types artériels peuvent être distingués (fig. 5).

a) Indice oscillométrique légèrement *augmenté* à la période des «petits signes»: 4–5 divisions.

b) *Spasme intense* lorsque les phénomènes douloureux apparaissent.

c) *Augmentation très importante* lors de la constitution de l'œdème.

1. *Lévy-Solal, Badin* et *Choukroun*: Gynéc. et Obstét. 48, 3, 225; Sem. Hôp. Paris 26, 26 (1950); 26, 27 (1950); Rev Prat 2, 405 (1952); Brux.-méd. 30 (1950). – 2. *Lévy-Solal* et *Chabrier*: Gynaecologia (Basel) 138, 1.

Résumé. 1. Le diagnostic de la maladie thrombo-embolique devient aisé avec l'appui des tests humoraux décrits, facilement réalisables en laboratoire; le diagnostic différentiel, s'il est hésitant après le seul examen clinique, peut être résolu par eux.

2. Le traitement est actuellement au point: notre arsenal thérapeutique permet d'obtenir des guérisons rapides dans des cas hier encore désespérés, d'autant plus que l'on peut lui donner l'efficacité nécessaire et suffisante pour chaque cas, en suivant ses effets par les différents calculs de la dégradation des extra-protéines.

3. Nous attirons l'attention sur des phénomènes artériels connexes qui peuvent fournir une aide au diagnostic et que la thérapeutique ne doit pas négliger, tant pour le traitement de la phase aigue que pour le pronostic à longue échéance.

Summary. 1. The diagnosis of thrombo-embolism is facilitated by the humoral tests described. These are easily carried out in the laboratory. When the differential diagnosis is uncertain on clinical examination it may be confirmed by these tests.

2. Therapy has now reached a high stage of efficiency; our therapeutic arsenal enables rapid recovery to be obtained in cases previously regarded as hopeless, particularly as treatment can be controlled individually by various tests on the degradation of extra-proteins so as to produce optimum results.

3. Attention should also be given to associated arterial phenomena which may assist in the diagnosis. These should be also considered when making the long-term prognosis.

Zusammenfassung. 1. Die Diagnose thromboembolischer Erkrankungen wird durch die Anwendung der beschriebenen humoralen Teste, die im Laboratorium leicht auszuführen sind, erleichtert. Wenn die Differentialdiagnose nach alleiniger klinischer Untersuchung

[illegible]

um so mehr, als man jeden Fall im nötigen Maß behandeln kann, indem man den Verlauf mitt[illegible]

3. [illegible]

die [illegible] werden dürfen, weder bei der Behandlung des akuten Falls noch bei der Prognose auf lange Sicht

Phlébographie pelvienne à cadence rapide sur bande

R. C. G. Merger, M. Cernes, R. Chambraud et J. Trope, Paris (France)

Les trois premiers clichés (fig. 1–3) sont des clichés normaux. Ils montrent les trois voies possibles d'introduction du liquide opaque pour rendre visibles les veines pelviennes.

La voie iliaque (trocart planté dans la crête iliaque) est insuffisante (fig. 1).

La voie pubienne (trocart dans la branche horizontale du pubis) est encore insuffisante (fig. 2).

(fig 3).

La cadence de prise de clichés à cadence rapide permet·



Fig 1



Fig 2



Fig. 3.



Fig 4 a

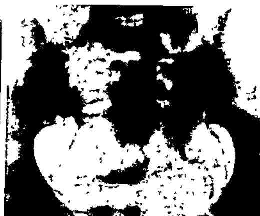


Fig. 4 b.



Fig 4 c



Fig. 4 d.

a) de parfaire la technique en montrant le moment optimum auquel doit être pris un cliché simple,

b) des déductions physiologiques sur la circulation veineuse pelvienne;

c) des déductions diagnostiques

1. *La première bande projetée est une bande de remplissage progressif des veines du bassin* (fig. 4 a–d) Le premier cliché (fig. 4 a) est pris avant toute injection. Le deuxième (fig. 4 b) est pris une seconde après. On devine déjà la présence des veines. Une seconde après le remplissage est total.

Déductions techniques· Le système veineux pelvien est rempli en 3 secondes Il est donc inutile d'injecter plus longtemps des quantités importantes de liquide.

Déductions physiologiques. Cette rapidité d'imprégnation prouve l'anastomose à plein canal du tissu osseux et du système veineux. Ainsi s'explique le fait qu'on ait employé dans certains cas pathologiques la voie sternale pour l'introduction de médicaments ou de liquides de remplacement La crête iliaque représente une autre voie d'introduction à gros débit.

Les veines viscérales ne sont jamais remplies. La circulation pelvienne est donc purement pariétale et centrifuge.



Fig. 5a



Fig 5b



Fig 5c.

2 *Bande de vidage* (fig 5 a–c) Le cliché 5 a montre l'injection faite en plein réplétion L'injection étant arrêtée, un second cliché (5 b) est pris une seconde après. Il est déjà beaucoup moins net. Le troisième cliché (5 c) pris encore 2 secondes après montre que les veines du bassin sont vides

Déductions techniques. Tout cliché de phlébographie simple ne doit pas être pris après la fin de l'injection du produit opaque, mais au contraire au cours de l'injection.

Déductions diagnostiques De nombreuses erreurs d'interprétation de phlébographie simple viennent de clichés pris trop tard Ainsi l'absence de troncs principaux peut être due à un défaut de remplissage et non à une thrombose.

Déductions physiologiques La vitesse circulatoire veineuse est très grande.

3 *Les deux clichés suivants sont des clichés d'injection unilatérale* (fig. 6 a et b) Ils montrent les anastomoses normales possibles entre les côtés droit et gauche du réseau veineux pelvien. Ces faits vont à l'encontre de l'opinion d'après laquelle les deux côtés sont entièrement séparés au point de vue circulatoire.

4 *Clichés de compression chez une femme ayant eu un cliché normal* (fig. 7a–c). Ils montrent qu'une compression (ballon d'urographie) de la veine cave transforme la topographie de la circulation de retour. Elle simule la thrombose et montre que les veines ischiatiques, jamais



Fig. 6 a.



Fig. 6 b.



Fig. 7 a.



Fig. 7 b.



Fig. 7 c.



Fig. 8a



Fig. 8b.



Fig. 8c.



Fig. 8d.



Fig. 9a.



Fig. 9b.



Fig 10.

visibles normalement sont imprégnées les premières, qu'ensuite, le sang gagne un gros tronc innominé et, de là, gagne les plexus veineux pré-sacré et péri-rachidien. Au contraire, les veines habituellement injectées ne sont pas visibles.

La conclusion très importante qu'on peut en tirer est que l'image anormale est surtout caractérisée par la présence de veines inhabituelles dites de dérivation et non par l'absence des veines normales.

5. *Bande de phlébite* (fig. 8 a–d). Les images se superposent dans leur aspect à celles obtenues expérimentalement par compression

Le premier cliché montre l'injection première des veines ischiatiques. Le deuxième laisse voir les veines pré-sacrées et péri-rachidiennes. Ce sont ces veines inhabituelles qui font faire le diagnostic de thrombose.

6. *Clichés de jambes chez des femmes atteintes de phlébite pelvienne* (fig. 9 a et b). Ces clichés montrent l'intégrité du système veineux jambier et crural Nous en concluons que contrairement à l'opinion souvent admise actuellement, et conformément aux anciennes idées des cliniciens français le point de départ de la thrombose obstétricale est pelvien et non jambier.

7. *Cliché par voie trans-utérine* (fig. 10). C'est la seule voie permettant la visualisation des veines viscérales (utérine, vésicales) Ce point est encore à l'étude.

Voir aussi notre publication parue dans Bull. Soc. Obstet Gynéc. Paris 3, 761 (1951).

Résumé. Les auteurs ont pratiqué des clichés en série du pelvis au cours de l'injection de produit de contraste par la tubérosité ischiatique La cadence de prise de clichés est de 1 par seconde. Cette étude précise les conditions optimum pour obtenir un phlébogramme à réplétion totale en vue du diagnostic radiologique des phlébites pelviennes. Cette méthode a, en outre, permis des remarques d'anatomie radiologique (topographie du réseau veineux normal), de physiologie (anastomoses ostéo-veineuses, vitesses circulatoires), et de pathologie circulatoire (dérivations veineuses pathologiques au cours des phlébites et des compressions veineuses).

filling for use in the radiological diagnosis of plevic phlebitis. This method has enabled contributions to be made to radiological anatomy and to the physiology and pathology of pelvic venous circulation.

Zusammenfassung. Während der Injektion von Kontrastmitteln in das Tuber ossis ischii wurden Serienaufnahmen des Beckens gemacht. Die Frequenz bei der Aufnahme war ein Bild pro Sekunde. Aus der Arbeit gehen die optimalen Bedingungen für ein Phlebogramm mit totaler Füllung hervor, das zur röntgenologischen Diagnose von Phlebitiden im Becken aufgenommen wird. Diese Methode hat unter anderem einige Beobachtungen über Röntgenanatomie, Physiologie und Pathologie des Beckenkreislaufs gestattet.

Discussion

J. Cohn (Belgique): Comme le dit très bien *Merger*, la voie ischiatique ne donne pas l'injection du système utéro-ovarien. D'autre part, cette voie ne peut mettre en évidence les veines fémorales et l'iliaque externe, puisque la déviation se fait principalement par le système obturateur qui dépend de l'hypogastrique. Y a-t-il eu des ostéites? Personnellement sur 45 phlébographies transosseuses (fesses, bassin): 2 ostéites radiologiques.

R. Gottlob, Wien (Österreich). Angeregt durch die ausgezeichneten Arbeiten von *Merger* und *Chambraud*, haben wir uns an der chirurgischen Abteilung des Kaiser Franz Josef-Spitals, Wien, mit der Röntgendarstellung der Beckenvenen befaßt. Hierbei konnten wir folgende Erfahrungen gewinnen: Als Ort der transpongiösen Injektion bevorzugen wir den Trochanter major, da hierbei die von der Extremität kommenden Venen dargestellt werden, während man vom Sitzbein aus vorwiegend hypogastrische Venen füllt. In Fällen, wo die Obstruktion in der Gegend des Leistenbandes liegt, injizieren wir vom Tibiakopf aus. Will man den Trochanter major punktieren, dann ist es empfehlenswert, die Knochennadel nach *Ballode* zu verlangern, da man vor allem bei Frauen mit der üblichen kurzen Nadel nicht immer auf Knochen kommt. Um nicht auf Serienaufnahmen oder gar Filme angewiesen zu sein, bestimmten wir vor der Kontrastmittelinjektion die Kreislaufzeit vom Trochanter zur Lunge mit Äther. Diese ist normalerweise 5–7 Sekunden, bei Vorliegen von Thrombosen 15–20 Sekunden. Nach der Kreislaufzeit kann der geeignete Moment für die Aufnahmen errechnet werden.

L'apport de la phlébographie dans les phlébites pelviennes récentes et anciennes

A propos d'une observation

P. Guilhem et R. Baux

Clinique Obstétricale de la Faculté de Toulouse (France) – Prof. P. Guilhem

Si la pratique généralisée de la phlébographie a considérablement accru nos connaissances des thromboses du membre inférieur, il n'en est pas de même pour les phlébites pelviennes, dont l'importance paraît aujourd'hui nettement diminuée, mais cette diminution est artificielle, elle est due à la méconnaissance de procédés commodes permettant de visualiser les veines du bassin comme on visualise les veines des membres inférieurs.

Convaincus à la suite de *Ducuing*, de la grande fréquence au niveau du pelvis des thromboses chirurgicales ou obstétricales, nous nous sommes attachés depuis 5 ans à la mise au point de plusieurs procédés de phlébographie pelvienne par voies veineuses, osseuses ou viscérale. Dans plusieurs publications et une monographie récente[1], nous avons exposé le fruit

[1] *Guilhem, P.*, et *Baux, R.* La Phlébographie pelvienne par voies veineuses, osseuses et utérine. Contribution à l'étude des phlébites et des cancers. Masson, Paris 1954.



Fig. 1. Injection dans l'ischion droit au cours du curettage



Fig. 2. Injection dans l'ischion gauche au cours du curettage

tant à des cas de thromboses et de tumeurs pelviennes

Notre dessein est de montrer ici, à l'aide d'un exemple particulièrement bien suivi, que l'atteinte phlébitique du territoire pelvien doit être étudiée radiologiquement au même titre que celle de l'extrémité distale

1950 pour une rétention placentaire post abortum

A l'examen, nous sommes frappés par l'existence d'une circulation collatérale anormale au niveau du membre inférieur droit et de l'abdomen qui témoigne d'une thrombose ancienne, d'ailleurs passée inaperçue.

Désireux de rechercher la participation des veines du bassin dans les thromboses apparemment localisées aux membres inférieurs, nous faisons suivre le curettage, pratiqué le 22 novembre, d'une phlébographie pelvienne par voie ischiatique.

Voici les résultats de cette exploration.

... (fig. 1). Il existe un riche plexus obturateur. Les

l'aile iliaque, l'existence d'un réseau vasculaire qui paraît être intra-osseux, se dirigeant ... fessière.

Phlébographie pelvi...

le tronc de l'hypogast...

en avant, par une anastomose ...

neuse et irrégulière.



Fig. 3 Injection dans l'ischion droit 7 jours après le curettage



Fig 4 Injection dans l'ischion gauche 7 jours après le curettage

Nous avons, en somme, un ensemble d'images anormales (irregularité de calibre, passage anormal de gauche à droite) qui font porter le diagnostic de phlebite pelvienne ancienne, ce qui ne nous étonne pas chez une malade au passé obstétrical particulièrement lourd

Malgré le lever precoce et les précautions habituelles, nous constatons l'apparition brutale, 7 jours après le curettage, d'un point de côté de la base droite qui nous fait porter, quoiqu'il soit isole, le diagnostic d'infarctus, dont nous cherchons le point de départ Les seuls signes anormaux que nous relevons sont · une douleur provoquée à la pression du mollet, avec douleur à la dorsiflexion du pied; au niveau du bassin, une douleur au toucher vaginal dans le cul-de-sac latéral droit, avec œdème de la grande lèvre du même côte

Une nouvelle phlebographie est alors pratiquée dans le but de preciser la localisation du thrombus. Cette phlébographie, pratiquee par la même voie que la première, montre par rapport à celle-ci des modifications considérables.

Phlebographie par voie ischiatique droite (fig 3) On remarque une moins grande richesse du plexus de départ, en particulier, les veines ischiatiques, sont tres diminuees. De plus, il existe des images anormales dans la lumière du tronc hypogastrique, interpretables comme des caillots.

Nous notons que la veine cave inferieure est visible, sur toute sa hauteur, le long de son bord droit, ce qui est normal et prouve sa perméabilité

Phlebographie par voie ischiatique gauche (fig 4) Les veines d'origine sont superposables, mais la veine hypogastrique est absente avec, à sa partie inférieure, une image de thrombus remplissant incomplètement la lumière

Diagnostic radiologique. Phlébite pelvienne étendue, predominant sur l'hypogastrique gauche, avec caillots isolés dans l'hypogastrique droite et veine cave inferieure perméable.

En consequence, nous décidons de mettre la malade a un traitement héparіné intensif et de nous préparer à une ligature de la veine cave si les embolies se repètent d'une manière grave

En réalité, l'état ne s'aggrave pas dans les jours qui suivent, il n'apparaît pas de nouveaux infarctus, pas d'œdème au niveau des membres, et on pouvait penser au bout de 8 jours a une guerison complete



Fig. 5. Injection dans l'ischion gauche 20 jours après le curettage



Fig. 6 Injection dans l'ischion gauche 3 ans après l'accident initial.

Nous avons revu cette malade 3 ans plus tard, elle se plaint alors simplement d'un œdème à la fatigue du membre inférieur gauche et de pesanteurs pelviennes, s'améliorant d'ailleurs depuis quelques mois; elle signale aussi une augmentation, depuis sa phlebite, de l'abondance et de la durée de ses règles; en l'examinant, nous remarquons, en dehors de quelques troubles trophiques au niveau du membre, l'existence d'une volumineuse varice dans la grande lèvre droite, telle qu'on en voit en cours de grossesse.

Après avoir exploré les veines pelviennes, comme précédemment par la voie ischiatique pour étudier l'évolution de la thrombose, nous avons en injectant de la diodone dans le muscle utérin, recherché

que le reseau intra-osseux montant de la tubérosité ischiatique gauche vers la veine fessiere, déjà signalé sur un cliché précédent, est à nouveau visualise.

Cette amélioration du regime circulatoire de retour correspond bien à l'évolution favorable signalée par la malade

grande lèvre, notée lors de l'examen clinique, dont la phlébographie montre les relations avec les veines viscérales.

Mais nous retenons surtout, de l'étude de ce cliché, l'existence d'une thrombose certaine des veines utérines gauches coexistant avec une thrombose ancienne des veines hypogastrique et iliaque prim-



Fig. 7. Injection dans le corps utérin 3 ans après l'accident initial.

tive du même côté. Soulignons aussi l'augmentation dans l'abondance et la durée des règles depuis l'épisode initial, qui pourrait être une conséquence de la perturbation apportée à la circulation utérine de retour.

Nous pensons que cet exemple, illustré de sept phlébogrammes, met bien en valeur les possibilités de la phlébographie pelvienne

A la phase aiguë de la thrombose, cette exploration nous a permis

– d'établir un diagnostic certain devant des signes essentiellement discrets, en confirmant la remarquable latence clinique des phlébites pelviennes étendues, de localiser la thrombose et *surtout son niveau supérieur*, fixant ainsi la place d'une éventuelle ligature d'arrêt. Signalons d'ailleurs une nette prédominance de l'atteinte des veines du côté gauche, que les différences normales entre les courants veineux pelviens droit et gauche peuvent suffire à expliquer.

– de montrer la possibilité, dans certains cas, pour la circulation de retour, d'emprunter la voie osseuse,

En période de thrombose ancienne, nous pouvons constater l'amélioration du régime circulatoire de retour et comprendre que les phlébites pelviennes soient compatibles avec un minimum de séquelles fonctionnelles, de multiples possibilités sont offertes en effet au rétablissement circulatoire; ici les voies empruntées – anastomoses rétropubiennes et pré-

ques autres suggèrent en outre que, malgré une installation de la thrombose parfaitement

silencieuse, certaines
pourraient apparaître
nous ouvre la détermination de cette nouvelle voie d'exploration veineuse.

Résumé. Exposé et discussion d'un cas de thrombose pelvienne ancienne, soupçonnée à l'examen clinique et prouvée à l'aide de phlébographies par voie ischiatique. Nouveaux contrôles phlébographiques après récidive aiguë de la thrombose à la suite d'un curettage

Summary. Demonstration and discussion of a case with ancient pelvic thrombosis suspected in clinical examination and proved by ischiadic phlebography. Phlebography was repeated in acute recurrency of the thrombosis after a curettage.

Zusammenfassung. Darlegung und Besprechung einer alten Beckenthrombose, die auf Grund klinischer Untersuchungen vermutet und mit der Phlebographie über das Os ischii bestätigt wurde. Neue phlebographische Kontrolle eines akuten Recidivs der Thrombose im Anschluß an eine Curettage.

Arteriographie und Phlebographie der unteren Extremitäten in Serienaufnahmen

A. Horvat

Chirurgische Abteilung (Chef Prim. Dr. Koporc) und Röntgeninstitut (Chef. Prim. Dr. Dorić) des Allgemeinen Krankenhauses »Dr J Kajfes«, Zagreb (Jugoslawien)

Zur Beurteilung funktioneller und organischer Störungen in der Blutzirkulation der Extremitäten gibt uns die Angiographie mittels Kontrastdarstellung der Arterien oder Venen den besten Einblick in die pathologischen Verhältnisse der Gefäße. Sie bietet die Grundlage zur Lokalisation der pathologischen Veränderungen im Lumen und in der Wandung des Gefäßes und dient als Wegweiser bei operativen Indikationen.

Man kann nicht immer eine strenge Trennung zwischen funktionellen und organischen Durchblutungsstörungen durchführen. Den funktionellen Störungen können sich immer, besonders in den späteren
rungen im Sinne der Th
Veränderungen im Sinne
des geschädigten Gefäßlu

Zur richtigen klinischen Deutung der thrombotisch veränderten Gefäße ist eine serien-

Kostenaufwand durchgeführt werden kann.

Es handelt sich um folgendes Prinzip: In einem hölzernen Kästchen befindet sich eine Filmkassette 30 × 80 mit zwei Filmen 30 × 40 (Angiograph, Abb. 1). Die Filmkassette wird mittels eines Hebels

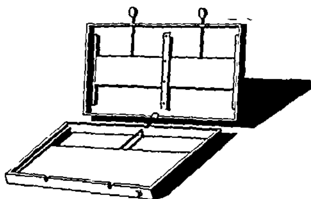


Abb. 1. Angiograph. Der Deckel der Kassette ist abgehoben. Man sieht die verschiebbaren Bleiplatten mit den Hebeln am Deckel und in der holzernen Kassette die verschiebbare Filmkassette mit Hebel.

nen wir nach Schnelligkeit des Blutumlaufes bzw. des Kontrastmittels den betreffenden Abschnitt der Extremitat darstellen. Dies ist praktisch, weil weder der Patient, noch die Rohre verschoben und auch die Kassette nicht gewechselt werden muß. Der Angiograph wird auf den Rontgentisch gestellt und die Extremität uber dem mittleren Teil der Kassette mit leichter Aufwärtsrotation gelagert (Abb. 2 und 3, S. 634).

Bei der Arteriographie exponiert man in der ersten Phase den Oberschenkel (Abb 4), in der zweiten Phase die ganze Extremität (Abb 5) und in der dritten Phase den Unterschenkel (Abb. 6). Abb. 3

aufnahmen bekommen wir eine gute Darstellung der tiefen Venen, der Kollateralen und Klappen und der oberflächlichen Venen.

Fur die Phlebographie injizieren wir das Kontrastmittel in die äußere Seite des Fersenbeines. Diese

sind. Die transossale Methode durch das Fersenbein ist leicht und ungefährlich, während bei der intravenosen Injektion doch manchmal Thrombosen vorkommen

Die Phlebographie gibt uns den richtigen Hinweis zur Therapie, weil sie einen guten Einblick in die pathologischen Verhältnisse des venosen Kreislaufs gewährt. Wir sehen damit oft die schädlichen Folgen der Sklerosierungstherapie bei Varicen, wo diese den kompensatorischen venosen Ruckflußweg bei Thrombosen tiefer Venen bilden Diese Thrombosen konnen wir manchmal nur mit Seriendarstellung sicher feststellen oder ausschließen

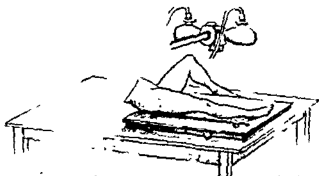


Abb. 2. Angiograph auf dem Rontgentisch Die Rohre ist auf das Knie zentriert. Focus-Film-Abstand 120 cm. Das Bein liegt auf dem mittleren Teil der Kassette.



Abb. 4



Abb. 5

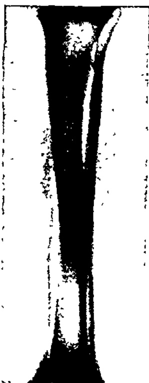


Abb. 6.



Abb. 7.



Abb. 8.



Abb 9.



Abb. 10.



Abb 11.



Abb. 12.



Abb 13.

Abb 4 Arteriosclerosis obliterans. In der ersten Phase sieht man die A. femoralis in ihrem ganzen Verlauf bis zur A. poplitea, wo sie mit unregelmäßigem Lumen aufhört

Abb. 5. Zweite Phase. Die A. femoralis ist nur im distalen Teil dargestellt. Die A. poplitea ist nicht sichtbar. Schwacher Kollateralkreislauf an der medialen Seite des Unterschenkels. A tibialis anterior sichtbar

Abb 6 Dritte Phase. Noch besser sichtbare Kollateralen und A tibialis anterior Dieser Befund gab den Hinweis, daß man wegen Gangrän die Amputation am Unterschenkel wagte

Abb. 7 Phlebographie. Erste Phase. Große Oberflächenvaricen Die tiefen Venen des Unterschenkels sind gut durchgängig

Abb. 8 Phlebographie Dritte Phase Die V. popolitea und V. femoralis sind gut gefullt.

Abb 9 Phlebographie. Thrombose tiefer Venen des Unterschenkels. Kompensatorische Oberflächenvaricen.

Abb. 10 Phlebographie derselben Patientin Dritte Phase Die V. femoralis nur im proximalen Teil dargestellt.

Abb 11 Phlebographie. Zweite Phase Thrombose der V femoralis.

Abb. 12 Derselbe Patient Die tiefen Venen des Unterschenkels gut dargestellt

Abb 13 Arteriographie Morbus Buerger. Die A femoralis ist nicht dargestellt Die Haupternährung ubernimmt eine Kollaterale an der lateralen Seite des Oberschenkels und fuhrt das Blut in die A. poplitea uber.

Abb 14 Arteriographie. Dritte Phase. In der Mitte des Unterschenkels sieht man einen Stop der A. tibialis anterior. Die A. tibialis posterior ist ebenfalls unterhalb der Mitte unterbrochen.



Abb 14.



Abb. 4



Abb 5

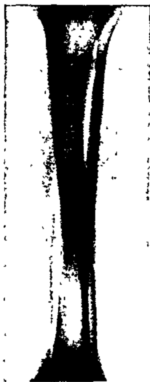


Abb. 6



Abb. 7.



Abb. 8.



Abb. 9.



Abb. 10.

schen Varicenbildungen Hier wäre Sklerosierung oder operative Therapie der Varicen nicht am Platze. – In Abb. 11 handelt es sich um eine Thrombose der V. femoralis. Die tiefen Venen des Unterschenkels (Abb. 12) sind durchgängig Operation: Aus dem proximalen Teil der V. femoralis wird ein langer Thrombus herausgezogen, aber im distalen Teil bleibt er adhärent. Die Vene ist in einen fibrösen Strang verwandelt. Dieser wurde reseziert und

sieht man in der Mitte des Unterschenkels eine Unterbrechung in den Aa. tibiales. Es handelt sich um einen Fall von Morbus Buerger. Es wurde eine lumbale Sympathektomie und eine Suprarenalektomie mit gutem Erfolg durchgeführt

Zusammenfassung. In der Diagnostik organischer und funktioneller Störungen des Kreislaufs der unteren Extremitäten nehmen die Arteriographie und die Phlebographie einen besonderen Platz ein. Die Angiographie gibt dem Chirurgen wichtige Hinweise in bezug auf Lokalisation und Art der Zirkulationsstörung und damit für Indikation, Therapie und Prognose. Um Irrtümer und eine falsche Deutung auszuschließen, ist es notwendig, die Gefäße der Extremität serienmäßig darzustellen. Zu diesem Zwecke konstruierte der Autor eine Kassette, die in kurzen Zeitabständen eine serienmäßige Darstellung der Gefäße ermöglicht. Die Kassette ist vorteilhaft wegen ihrer Einfachheit in der Handhabung, geringer Anschaffungskosten und Sparens von Filmmaterial Als Kontrastmittel bewährte sich das

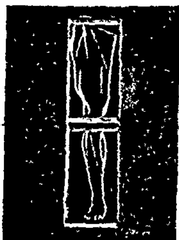
e

Résumé. Dans le diagnostic des troubles fonctionnels et organiques de la circulation du membre inférieur l'artériographie et la phlébographie sont d'une importance particulière L'angiographie fait connaître au chirurgien la localisation et le caractère du trouble circulatoire, indiquant aussi la thérapie et le prognostic. Pour éviter les erreurs et de fausses interprétations il faut faire des clichés en séries. Dans ce but l'auteur a construit une cassette, avec laquelle on peut faire en séries des radiographies des vaisseaux à intervalles voulus La cassette est d'un emploi rationnel· manipulation simple. frais limités et économie de film Le joduron (Cilag) se prête bien comme substance de contraste Il faudrait donc compléter les autres méthodes de diagnostic par des radiographies en séries, qui nous permettent de mieux connaître l'état des vaisseaux

Summary. In the diagnosis of organic and functional troubles of the circulation of the lower extremities both the arteriography and the phlebography take a particular place The angiography enables the surgeon to localize and discover the nature of the troubles of the circulation and thus indicate the therapy and prognosis The vessels of the extremities must be X-rayed in series with contrast substance to prevent errors and wrong interpretation. For this purpose the author has constructed a box which makes it possible to present the vessels

of examination in all troubles of circulation, because it gives a better judgment of the pathologic condition of the circulation in the arteries and veins.





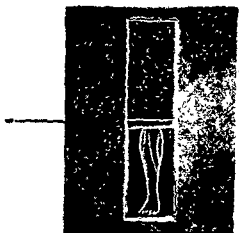


Abb. 3. Angiograph. Die verschiedenen Hebelstellungen ermoglichen das Verschieben der Bleiplatten und der Filmkassette; man nimmt in der ersten Phase der Arteriographie den Oberschenkel, in der zweiten Phase die ganze Extremität, in der dritten Phase den Unterschenkel auf. Fur die Phlebographie ist die Reihenfolge umgekehrt

Dans le cas particulier de cette observation, il reste à situer la phlébite portale dans le contexte clinique qui l'accompagne.

a) S'agit-il d'une phlébite portale au décours d'une intervention pour fracture ? Peut-on admettre qu'il s'agisse là d'une localisation sur le système porte de la maladie thrombosante qu'on observe, plus souvent, sur le système cave inférieur et tout particulièrement après les traumatismes, comme nous y avons insisté avec *Frileux* ?

Pourrait-on trouver dans une phlébite portale latente l'explication de ces mystérieuses hémorragies digestives observées au décours des interventions osseuses et dont on a, sans en fournir d'explication satisfaisante, discuté la pathogénie ?

et la parfaite latence du processus hépatique antérieur et l'absence d'étiologie, éthylique tout au moins, à celui-ci

c) Une autre interprétation est possible et c'est à elle que vont nos préférences. Notre observation Phi. nous paraît pouvoir être classée dans le cadre encore imprécis et d'attente des thromboses de la veine porte et le rapprochement s'impose avec l'observation Tou. interprétée comme une cirrhose éthylique banale, jusqu'à ce que la phlébographie nous eût montré l'énorme développement d'une circulation collatérale associée à un défaut d'injection du tronc porte.

Nous avons trouvé sous la signature de *P. Marion* (3) une opinion tout à fait similaire, déjà exprimée par *Santy* et *Marion* (4). «Les obstructions portales», écrit cet auteur, «peuvent déterminer des lésions hépatiques et se compliquer de cirrhose.» 8 fois sur 40 obstructions portales contrôlées, la biopsie du foie a révélé des lésions; dans 2 cas, lésions hépatiques discrètes ou dégénérescence graisseuse. En ce qui concerne les observations de thrombose compliquée de cirrhose, on peut discuter et objecter: cirrhose compliquée de thrombose. Mais pour ces lésions congénitales, cette objection n'est pas valable Ce sont bien d'authentiques cirrhoses survenues comme complication de l'évolution d'une obstruction portale chronique.

Une troisième observation inédite vient encore à l'appui de notre thèse·

costal de deux travers de doigts.

Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont très perturbées.

A noter egalement une éclampsie puerpérale avec amaurose transitoire et interruption de la

important reseau collatéral péri-splénique,

injection de la veine splénique;

Etude spléno-portographique des thromboses de la veine porte

L. Léger, G. Charles et P. Montète

Hôpital de Créteil, Seine (France) – Service du Prof. agrégé L. Léger

Si les phlébites du système cave, tant supérieur qu'inférieur, ont fait l'objet de nombreux travaux, les thromboses de la veine porte sont moins connues, au moins à l'étape clinique où leur existence ne peut être que soupçonnée.

Et nous ne voulons pas reprendre ici l'étude des thromboses associées des systèmes porte et cave sur laquelle avec *L. Quénu* (1), puis avec *J. Quénu* et *Jacquelin* (2) nous avons déjà eu l'occasion d'insister encore que la coexistence ou la succession des manifestations cliniques constitue sans doute, sur le plan du diagnostic, un élément majeur.

Seule nous retiendra aujourd'hui la *thrombose portale tronculaire*, encore que les atteintes radiculaires demeurent des plus intéressantes.

Un progrès décisif a été fait dans l'exploration du système porte grâce à la mise en œuvre de la phlébographie per-opératoire Grâce à elle, il nous fut possible de mettre en évidence une thrombose du tronc porte dans des cas qui se présentaient avec l'allure d'une *cirrhose éthylique*.

Mme Tou., 54 ans Cirrhose datant de 15 mois, d'étiologie assez imprécise et réputée, sans autre preuve, éthylique Ascite ponctionnée à 29 reprises avec évacuation de 5–6 l chaque fois.

Cœliotomie médiane · Hémorragie pariétale très abondante due à l'existence d'anastomoses portocaves par accolement de l'épiploon au péritoine pariétal

Cathétérisme de la veine gastro-épiploïque droite. Pression portale. 34 cm d'eau.

Phlébographie portale · Abondante circulation collatérale; très mauvaise injection du tronc porte qui

licules biliaires. Réactions lymphocytaire du stroma. Cellules hépatiques volumineuses fréquemment surchargées de lipides

Ligature du tronc de l'artère hépatique commune. Guérison opératoire. Amélioration clinique considérable. Bien portante depuis plus de 3 ans

Une étape nouvelle fut franchie le jour où la spléno-portographie rendit possible l'exploration clinique par opacification de la veine splénique, du tronc porte et de ses branches.

La spléno-portographie nous a permis de mettre en évidence une thrombose aiguë de la veine porte d'allure pseudo-cirrhotique.

Mme Phi.[1], 45 ans Fracture de l'humérus droit le 3 mai Le 30 mai, mise en place d'un clou de Küntscher.

L'histoire orthopédique s'arrête ici, la consolidation de la fracture ayant été obtenue dans des délais normaux. La malade revient le 1er septembre pour faire procéder à l'ablation de sa prothèse

intra-hépatiques ne sont pas dessinées

L'image est celle d'une oblitération du tronc porte avec stase splénique et péri-splénique, reflux dans le système de la petite mésaraïque, défaut d'injection du tronc porte et de l'épanouissement intra-hépatique de celui-ci.

Il ne s'est pas encore développé de circulation de suppléance comme en témoignera l'absence de varices œsophagiennes radiologiquement décelables

[1] Le détail de l'observation a été publié dans Mém. Acad. Chir. (Paris) 1954, 145.

A noter encore que du bord supérieur de la veine splénique se détachent, devant le bord droit du rachis, des veines ascendantes, sinueuses, plexiques qui filent vers le médiastin.

Pareille constatation nous fit rechercher des varices œsophagiennes, parfaitement identifiables et volumineuses sur les radiographies.

La *pression portale* mesurée par ponction trans-splénique nous est apparue élevée dans le seul cas de thrombose portale tronculaire que nous ayons exploré par cette méthode.

Mme Beh.. Pression trans-splénique à 15 cm (*Albot*), à 44 cm 1 mois plus tard (*Léger*) et vérifiée à 55 cm par mesure directe (cathétérisme d'un affluent portal) en cours d'intervention.

Ce chiffre nous est apparu très élevé, la moyenne de nos cas de cirrhose s'établissant aux alentours de 20 cm

Or les expériences entreprises par *Child* et coll (8) sur le singe, Macaca Mulatta dont le système porte présente le plus d'analogies avec celui de l'homme, ont montré que dans la plupart des cas, l'animal supportait parfaitement l'occlusion définitive de la veine porte.

Chez 4 cancéreux inopérables, *Child* a lié, de propos délibéré, la veine porte et il a réséqué 2 fois le carrefour mésentérico-portal (9) au cours d'une duodéno-pancréatectomie.

Nous-mêmes (10), à deux reprises, avons lié la veine porte chez des cancéreux gastriques, sans incident

Et si nous vous présentons ici une spléno-portographie pratiquée 17 jours après ligature chirurgicale de la veine porte (obs Fri.), c'est non seulement pour affirmer l'extraordinaire tolérance de l'organisme à cette agression, mais surtout pour vous prouver combien est comparable l'image ainsi obtenue expérimentalement avec celle des thromboses portales

Sans doute hésitera-t-on à administrer de l'héparine à la période aiguë, quand l'allure cli-

manier, sans risque d'accumulation, que nous pensons qu'il faut avoir recours le cas échéant

Hunt et *Whittard* y ont eu récemment recours, avec succès dans des cas où une pyléphlébite évoluant chez un cirrhotique était responsable d'un coma hépatique

C'est seulement dans les formes chroniques, ou après échec du traitement anticoagulant, qu'il nous paraîtrait logique de recourir à un shunt porto-cave, en amont de l'obstacle, donc radiculaire.

Mais nous avons vu les très réelles difficultés pratiques d'exécution de cette anastomose et c'est parfois à la simple splénectomie qu'il faudra s'en tenir Le recul nous manque pour apprécier la valeur de ce geste thérapeutique

1. *Quenu, L.* Presse méd. 1952, 1631 – 2 *Quenu, L , Quénu, J* , et *Jacquelin* Mém. Acad. Chir. (Paris) 1952, 132. – 3. *Marion, P* Sem. Hôp Paris 1953, 367. – 4 *Santy* et *Marion, P* Congr. int. Chir. 1952, p. 419. – 5 *Léger, L* Presse méd. 1953, 291 – 6 *Creyx, Lang-Lévy* et *Serres* Sem Hôp Paris 1954, 2 mai. – 7. *Azerad, Léger, L* , et *Kanoui* Presse méd 1954, 818 – 8 *Child, O'Sullivan, Payne* et *McClure* Radiology 62, 691 (1951) – 9 *Child, Holswade, McClure, Gore* et *O'Neill* Surg Gynec. Obstet. 1952, 31. – 10 *Léger, L.* Mém. Acad Chir. (Paris) 1952, 776; 1953, 111, 1954, 145.

aucune opacification du tronc porte. ... ...laraque; ...

Le 19 juin 1954, soit 1 mois plus tard, nous pratiquons à nouveau les mêmes examens.

Pression splénique inchangée à 44

la thrombose qui a gagné

me coup supprime le reflux

a

réalise une sorte d'opération de Talma spontanée. ... l'épiploon et la paroi, extrêmement vasculaires, ayant

La libération de ces adhérences est si hémorragique que dès le début on envisage de renoncer à poursuivre l'intervention. Cathétérisme d'une veine de l'épiploon, on mesure la pression portale à 55 (tension artérielle 12/6) et on réalise deux phlébographies directes qui n'injectent pas le tronc porte confirmant l'image de la spléno-portographie

Le foie est augmenté de volume, extrêm...

conduite à tenir, car la

... rénale ou mésentérico-rénale. ... inférieure rendent im

On décide finalement de tenter un ...

rat

de

scl

ch

ques néocanalicules dans les bandes de

pe rouge sous-capsulaire. Dans le parentours épithélioïdes. Absence de cellules géantes ... formations folliculaires à centres nécrotiques, à Recherche des germes négative.

L'un de nous s'était aussi demandé (5) si les hématémèses de hernies diaphragmatiques ne relevaient pas d'une thrombose segmentaire du système porte, responsable d'une poussée hypertensive locale.

La prédisposition à la thrombose au cours de hernies diaphragmatiques souligné par *Lian*, *Siguier* et *Welti*, associée aux traumatismes ...

seaux gastriques

, en évidence au

... des hernies diaphragmatiques ... Ces auteurs ex-

L'un d'entre nous (7) a pu déceler une altération splénol... ...atique de la circulation portale

..., sauf une splénomégalie d'ail-

... diaphragmatiques par une splénomégalie thrombophlébitique.

A l'occasion d'une numération globulaire systématique chez Mme Mon , 63 ans, est découverte une anémie avec leucopénie : Globules rouges 3 310 000 ...

Myélogramme normal. — Pas de sang dans les selles ni au tubage gastrique.

L'examen radiologique découvre une hernie diaphragmatique, la grosse tubérosité de l'estomac étant franchement thoracique. La spléno-portographie dessine, se détachant de la rate, deux gros troncs veineux pelotonnés sur le flanc gauche du rachis confluant en une veine splénique volumineuse qui se poursuit en un tronc porte mal injecté. En dehors de la bifurcation portale, il n'y a pas de ramifications vasculaires intrahépatiques, ceci sur deux clichés différents.

A noter encore que du bord supérieur de la veine splénique se détachent, devant le bord droit du rachis, des veines ascendantes, sinueuses, plexiques qui filent vers le médiastin.

Pareille constatation nous fit rechercher des varices œsophagiennes, parfaitement identifiables et volumineuses sur les radiographies.

La *pression portale* mesurée par ponction trans-splénique nous est apparue élevée dans le seul cas de thrombose portale tronculaire que nous ayons exploré par cette méthode.

Mme Beh.: Pression trans-splénique à 15 cm (*Albot*), à 44 cm 1 mois plus tard (*Léger*) et vérifiée à 55 cm par mesure directe (cathétérisme d'un affluent portal) en cours d'intervention.

Ce chiffre nous est apparu très élevé, la moyenne de nos cas de cirrhose s'établissant aux alentours de 20 cm.

Un chiffre n'a été trouvé régulièrement aussi élevé que dans les cas d'oblitération du tronc porte par compression ou envahissement néoplasique.

Si l'hypothèse diagnostique de thrombose portale tronculaire n'a pas plus souvent retenu l'attention des cliniciens, n'est-ce pas en raison de la croyance classique de l'incompatibilité avec la vie de la ligature rapide de la veine porte qui repose sur une expérimentation animale pratiquée surtout sur le chien?

Or les expériences entreprises par *Child* et coll (8) sur le singe, Macaca Mulatta dont le

2 fois le carrefour mésentérico-portal (9) au cours d'une duodéno-pancréatectomie.

Nous-mêmes (10), à deux reprises, avons lié la veine porte chez des cancéreux gastriques, sans incident.

Et si nous vous présentons ici une spléno-portographie pratiquée 17 jours après ligature chirurgicale de la veine porte (obs Fri.), c'est non seulement pour affirmer l'extraordinaire tolérance de l'organisme à cette agression, mais surtout pour vous prouver combien est comparable l'image ainsi obtenue expérimentalement avec celle des thromboses portales tronculaires observées chez les malades Phi et Beh.

Est-il permis d'espérer, au terme de cette ébauche d'étude clinique de la thrombose portale tronculaire que l'identification précoce du processus en facilitera la thérapeutique?

Sans doute hésitera-t-on à administrer de l'héparine à la période aigue, quand l'allure clinique est celle d'une cirrhose, tant cette thérapeutique apparaît contraire à la raison chez ces sujets qui sont souvent des hypoprothrombinémiques et des hémorragiques C'est cependant à cet anticoagulant, administré par voie veineuse, d'action rapide et passagère, donc facile à manier, sans risque d'accumulation, que nous pensons qu'il faut avoir recours le cas échéant·

Hunt et *Whittard* y ont eu récemment recours, avec succès dans des cas où une pyléphlébite évoluant chez un cirrhotique était responsable d'un coma hépatique

C'est seulement dans les formes chroniques, ou après échec du traitement anticoagulant, qu'il nous paraîtrait logique de recourir à un shunt porto-cave, en amont de l'obstacle, donc radiculaire

Mais nous avons vu les très réelles difficultés pratiques d'exécution de cette anastomose et c'est parfois à la simple splénectomie qu'il faudra s'en tenir Le recul nous manque pour apprécier la valeur de ce geste thérapeutique

1 *Quénu, L.* Presse méd 1952, 1631. – 2 *Quénu, L , Quénu, J.*, et *Jacquelin* Mém Acad. Chir. (Paris) 1952, 132. – 3. *Marion, P* Sem Hôp. Paris 1953, 367. – 4. *Santy* et *Marion, P* Congr. int. Chir. 1952, p 419. – 5. *Léger, L* Presse méd. 1953, 291 – 6. *Creyx, Lang-Lévy* et *Serres* Sem. Hôp Paris 1954, 2 mai. – 7. *Azerad, Léger, L* , et *Kanoui* Presse méd. 1954, 818 – 8. *Child, O'Sullivan, Payne* et *McClure* Radiology 62, 691 (1951). – 9. *Child, Holswade, McClure, Gore* et *O'Neill* Surg. Gynec Obstet. 1952, 31. – 10. *Léger, L* Mém. Acad Chir (Paris) 1952, 776; 1953, 111; 1954, 145.

Résumé. Permettant de mettre en évidence la veine splénique, le tronc portal et s ramifications intrahépatiques la spléno-port ... moye d'explorer ... gation diagnostiqu ... en évidence, dar un cas d'asc ... étiologie alcoolique, une thrombose de la veine porte

Pareil diagnostic qui jusqu'alors ne ... mise en œuvre, dans une éventualité s ... permis d'espérer l'efficience.

Toute une pathologie des thromboses tronculaires ou radiculaires de la veine porte est à décrire et des exemples en sont fournis par l'auteur

Reste à discuter la place que peut tenir la ...

Les documents apportés jusqu'ici, pour probants qu'ils semblent être, ne constituent encore qu'une introduction à l'étude d'une pathologie nouvelle, mais cette exploration paraît devoir être fertile.

Summary. Transparietal spleno-portography constitutes a means of exploring clinically a venous system which has up to the present presented difficulties in diagnostic investigation. It is able to demonstrate the splenic vein, the portal trunk and its intrahepatic ramifications. Spleno-portography established the diagnosis of a portal vein thrombosis in a case of acute ascites without alcoholic etiology

Such a diagnosis, impossible until now, would offer in similar cases the possibility of effective anticoagulant therapy.

The pathology of main trunk and branch thrombosis of the portal vein is described and cases demonstrated.

There still remains to be discussed the role which thrombosis of the portal system plays in the pathogenesis of certain hepatic affections, especially cirrhosis, the ethylic etiology of which is perhaps often too readily accepted.

The records available up to the present, however authoritative they may appear, are only an introduction to the study of a new pathology, but this investigation appears to promise favorable results.

Zusammenfassung. Da die transparietale Splenoportographie es ermoglicht, die V. lienalis, den Pfortaderstamm und seine intrahepatischen Verzweigungen zu erkennen, stellt sie ein klinisches Hilfsmittel dar, das erlaubt, ein venoses System zu erforschen, welches bis jetzt der klinischen Untersuchung entgangen ist. Dank der Splenoportographie war es moglich, bei einem Fall von akutem Hydroperitonaeum ohne Alkoholätiologie eine Thrombose der V. portae festzustellen.

Eine solche Diagnose, die bis heute nur vermutet werden konnte, gestattet, in ahnlichen Fallen eine erfolgversprechende Behandlung mit Antikoagulantien ins Auge zu fassen.

Der Autor beschreibt eine ganze Pathologie der Thrombosen des Stamms und der Wurzel der V. portae und bringt Beispiele dafur

Es bleibt die Rolle zu erortern, welche die Thrombosen des Pfortadersystems in der Pathogenese gewisser Lebererkrankungen, speziell der Cirrhosen, spielen, fur die vielleicht zu oft eine Alkoholatiologie angefuhrt wird.

Die bis jetzt gesammelten Ergebnisse scheinen beweiskräftig zu sein, stellen aber erst eine Einfuhrung in eine neue Pathologie dar, deren Studium aber sicher fruchtbar sein wird.

VI. Konservative Therapie der Thrombose – Traitement conservateur de la thrombose – Conservative Therapy of Thrombosis

Les thromboses veineuses superficielles aiguës des membres inférieurs et leur traitement

H. Saglio et R. Viéville (Paris)

Après un effort prolongé, effectué en position debout, un variqueux ressent une gêne au 1/3 supérieur de la jambe. La marche devient pénible, et – sur un segment d'une dizaine de centimètres du trajet de la saphène interne – apparaît une induration, rouge, douloureuse à palper.

Les phénomènes ne s'étendent pas, mais – localement – se précisent, s'intensifient.

Le médecin alerté n'ose pas parler de «phlébite», de peur de prononcer, sans arguments suffisants, un mot aussi lourd de conséquences, mais il n'ose pas ne pas parler de phlébite, de peur de passer à côté d'un diagnostic si important, ou de ne pas le porter avec assez de précocité. Alors, il se retranche derrière le «mot» équivoque. «paraphlébite» et, indécis, met le malade au repos et fait des injections de pénicilline.

Elles n'empêchent pas le processus de s'étendre, de gagner la cuisse, pas plus que l'auréomycine, pas plus que la chloromycétine ne l'empêcheront d'atteindre la crosse de la saphène.

Ceci, on l'imagine, a demandé du temps; le malade est au lit depuis un mois. Brusquement. la syncope révèle l'atteinte du réseau veineux profond. D'urgence hospitalisation, 4 mois de traitement anticoagulant ensuite

Ce cas, nous l'avons vu maintes fois se répéter Il est typique de l'évolution de cette affection bénigne, qu'une classification mal faite et un traitement inadéquat peuvent rendre parfaitement redoutable

On parle de «périphlébite», de «paraphlébite». alors que l'expression «thrombose superficielle» conviendrait mieux, elle ne préjuge pas de l'origine de l'inflammation veineuse, «origine que nous savons aujourd'hui, comme le rappelait récemment *Tournay*, n'être presque jamais de nature infectieuse» (6) Cette notion a son importance, car elle condamne ce réflexe habituel l'usage des antibiotiques, presque toujours sans objet ici, contre-indiqués même en raison de leurs propriétés thromboplastiques.

Il s'agit, pensons-nous, d'une affection *locale* Le premier souci doit donc être qu'elle le reste, qu'elle ne se généralise pas. Pour cela – un grand principe

Pas d'immobilisation

Augmentant la stase veineuse, l'immobilisation ne peut que favoriser les possibilités d'extension de la thrombose Il faut, au contraire, recommander le mouvement, la marche, sans trop d'efforts ni d'à-coups, elle maintiendra une circulation veineuse profonde en position statique normale Mais pour que la douleur ressentie ne s'oppose pas au mouvement, pour que le massage physiologique qui en résulte soit augmenté et facilité, on aidera le malade par

La contention

Contention localisée ou généralisée du membre, cela, par des bandes élastiques, des bandes adhésives, des bottes de Unna, ou une lame de caoutchouc maintenue par un bandage, comme le préconise *Sigg* de Bâle (5).

Une telle attitude rend sans utilité, en pratique, l'usage des anticoagulants

Longue et encore compliquée, l'héparinothérapie est peu en rapport avec la bénignit de l'affection Le tromexan n'est guère plus pratique, en raison des fréquents contrôles d laboratoire qu'il implique. Ces substances n'auraient d'ailleurs d'intérêt que chez de malades immobilisés.

Mais chez nos patients *mobilisés*, les anticoagulants *que nous avons administrés* n'on jamais écourté ou modifié l'évolution de la maladie. De plus, à l'Hôpital Franco-Musulma de Paris, le Professeur *Jausion* (1) a récemment soumis plusieurs malades de ce genre au examens sanguins habituels; les résultats, jusqu'alors, ont toujours été normaux.

Mobilisation et contention nous paraissent donc être les deux dogmes du traitement puisqu'elles permettent, à elles seules, de voir l'affection évoluer favorablement en 2 o 3 semaines, et d'éviter les complications: la syncope tardive, la propagation au réseau profond et ses séquelles.

On peut cependant y adjoindre d'autres thérapeutiques, en particulier:

- les injections intradermiques d'histamine, préconisées par *Aimes* de Montpellier,
- les injections intra-artérielles fémorales de novocaine et de papavérine
- et surtout, après 8 à 15 jours d'évolution, l'évacuation du thrombus, proposée par *Tournay* (7) depuis 1938, elle consiste en la simple ponction, à l'aide d'un bistouri fin, de la tuméfaction veineuse, où elle est sous tension le plus superficiellement. Caillots, sang épais et noirâtre s'évacuent aussitôt, le soulagement est immédiat.
- enfin, si l'on veut bloquer le segment supérieur du thrombus, il est facile de le faire, en provoquant une sorte de contre-feu (5), par de simples injections sclérosantes douces et progressives, pratiquées dans le segment veineux resté libre au-dessus de la thrombose. On limi- [illegible] si fréquentes récidives.

[illegible] Aux Journées Internationales de Phlébologie d'Aix-en-Provence de 1950, le Professeur *Fontaine* (4) en soulignait l'intérêt et discutait ses différentes méthodes · 1. phlébectomie, déjà proposée par *Robineau* (3) en 1898, 2. ligature de la crosse, 3 crossectomie.

Ces méthodes donnent des résultats souvent excellents, mais quelquefois moins bons (2); c'est que, en ce domaine, toute intervention risque d'aller à l'encontre de son but, de favoriser l'extension du processus thrombosant; cela, par les seules résonances vasomotrices du traumatisme chirurgical

La chirurgie ne s'adresserait donc qu'aux malades immobilisés, chez lesquels, en présence d'une menace de complication, les anticoagulants échouent ou ne peuvent être administrés. C'est dire le caractère tout exceptionnel de ses indications.

Mais dans l'immense majorité des cas

- mobilisation du malade
- contention du membre
- évacuation du thrombus
- et simple traitement sclérosant,

constituent une attitude qui permet de se passer le plus souvent:

- aussi bien des méthodes sanglantes, qui – en dépit de leur simplicité opératoire – nous paraissent dépasser, de beaucoup, en importance la maladie elle-même
- que des traitements généraux, rarement valables dans cette affection *locale*, qu'il s'agisse:
- des antibiotiques, habituellement contre-indiqués, nous l'avons vu
- ou des anticoagulants qui, dans cette affection bénigne et bien localisée, ne revêtent leur incontestable intérêt que chez les malades immobilisés, pour d'impérieuses raisons médicales ou chirurgicales.

Le traitement des thromboses veineuses superficielles aigues des membres inférieurs est donc, pour nous, presque toujours spécifiquement médical. Il doit être ambulatoire, et peut être mis en œuvre sans que le malade interrompe ses occupations.

1. *Jausion:* Communication personnelle. – 2. *Maes.* Bull Soc. franç. Phlébol. 6, 1 (1953). – 3. *Robineau:* Thèse, Paris 1898. – 4. *Roslam, J.,* et *Fontaine, R.* Thrombose Veineuse. Masson, Paris 1950. – 5. *Sigg*· Bull. Soc. franç. Phlébol. 3, 87 (1951). – 6. *Tournay, R.*· Concours méd. 75, 549 (1953). – 7. *Tournay, R.:* Concours méd. 1938, 27 fevrier. – 8. *Viéville, R.*. Bull. Soc. franç. Phlébol. 6, 146 (1953).

Résumé. L'immobilisation est trop souvent encore conseillée aux malades atteints de thrombose veineuse superficielle. Les antibiotiques sont administrés, bien que sans objet, [illegible]

sous contention du membre; ponction-évacuation du thrombus chaque fois que possible. Eventuellement: histamine intradermique, injections anesthésiques intraartérielles fémorales. Enfin, pour limiter l'extension ascendante du processus thrombosant, et pour prévenir les récidives: le simple traitement sclérosant des varices.

Le traitement des thromboses veineuses superficielles aigues des membres inférieurs peut se passer de la chirurgie; il doit être ambulatoire.

Summary. Immobilization is still very often prescribed to those who suffer from superficial peripheral venous thrombosis. Antibiotics are administered though useless and even unadvisable. Anticoagulant therapy is frequently tried, but it is useless, as results of the blood-examinations prove This is because we have to deal with a local disease, and therefore one must use a local treatment. Two main principles are to be noticed. get the patient walking with a compression-bandage and evacuation-punction of thrombosis. If necessary: intradermic injections of histamin, femoral intra-arterial injections of anæsthesic solution. At last, to overcome the ascendant extension of the thrombosis and to prevent its recurrence plain venous sclerosing treatment is recommended. The treatment of acute peripheral venous thrombosis of the lower extremities has to be ambulatory and can be done without surgical intervention

Zusammenfassung. An oberflächlicher Beinvenenthrombose Erkrankten wird noch häufig Bettruhe empfohlen und werden Antibiotica, die unwirksam, ja sogar schadlich sind, verordnet. Antikoagulantien werden ebenfalls haufig angeordnet, obwohl sie nutzlos sind, wie durchgefuhrte Untersuchungen beweisen Es handelt sich um eine lokale Erkrankung, die eine ortliche Behandlung erfordert Therapeutisch sind zwei Prinzipien zu beachten: 1. Man lasse den Kranken mit eingebundenen Beinen umhergehen. 2. Stichincisionen zur Entfernung des Thrombus. Eventuell kommen intracutane Histamininjektionen oder intraarterielle, anästhesierende Injektionen in Frage. U [illegible]
Prozesses und Ruckfälle zu verhuten, wird eine [illegible]
durchgefuhrt. Die Behandlung der oberflachlichen [illegible]
erfolgen und kann auf chirurgische Eingriffe verzichten.

Discussion

R. Tournay, Paris (France): Concernant la communication de mes collaborateurs *Saglio* et *Viéville,* je me permettrai d'insister sur la nécessité de faire marcher à tout prix les porteurs de phlébites superficielles des membres inférieurs. C'est l'immobilisation qui, dans quelques cas, relativement rares d'ailleurs, doit être tenue responsable de la propagation de la thrombose aux veines profondes.

Die Grundlagen der Behandlung der Thrombose mit Panthesin

E. Rappert

III. chirurgische Abteilung der Krankenanstalt «Rudolfstiftung», Wien (Österreich)
Vorstand Prim. Doz. E. Rappert

In den bisherigen Vorträgen und Referaten haben wir über die Behandlung der Thrombose mit den verschiedensten Präparaten gehört, deren Wesen darin liegt, daß sie *einen* bestimmten der vielen Faktoren der Gerinnung beeinflussen. Gestatten Sie mir nun, über eine neue Therapie zu berichten, die sich von allen anderen Behandlungsarten dadurch unterscheidet, daß sie darauf basiert, nicht einen speziellen Gerinnungsfaktor zu verändern, sondern das Gerinnungsgeschehen in seiner Gesamtheit zu beeinflussen.

Daß die Einführung der Antikoagulantien ein Markstein in der Behandlung der Thrombose war, muß ohne jede Einschränkung anerkannt werden. Diese Therapie ermöglichte zum ersten Male in der Geschichte der Medizin, gegen die Thrombose mit einer verhältnismäßig großen Sicherheit vorzugehen. Für die innere Medizin ist sie derzeit wohl die Behandlung der Wahl. Etwas anders dagegen verhält es sich bei den chirurgischen Fächern. Hier i

auch

sollen

bosen mit diesen Medikamenten zwingen, kurz angeführt werden. Die Zahl der nach Thrombose auftretenden Infarkte und tödlichen Embolien scheint zwar zurückzugehen; ihre Zahl belastet aber die chirurgischen Statistiken noch immer ziemlich erheblich. Für die relativ bescheidenen Erfolge muß man aber eine ganz beträchtliche Zahl von schweren Blutungen in Kauf nehmen, diese sind zwar in den meisten Fällen zu beherrschen, es wird aber immer wieder von tödlichen Blutungen berichtet. Der wirkliche Wert eines Thrombosemittels ist am besten an seiner Tauglichkeit als Prophylacticum zu bewerten. Bei chirurgischen Erkrankungen kommen die Antikoagulantien als Prophylactica nur sehr eingeschränkt in Frage. Wir können diese Medikamente erst einige Tage nach einer Operation verabreichen, da wir sonst die Gefahr einer postoperativen Blutung heraufbeschwören. Die Frühembolie ist also durch die Antikoagulantien nicht zu verhüten; die Spätembolie wird allerdings, wie verschiedene Untersuchungen gezeigt haben, um ca. 30–40% herabgesetzt, dafür steigt aber die Zahl der Nachblutungen auf das Vierfache. Die Frage, ob die große Zahl von Nachblutungen durch die relativ geringen Erfolge aufgewogen wird, ist von sehr vielen Chirurgen mit einem Nein beantwortet worden.

Die von *Leriche* angegebene Methode der paravertebralen Sympathicusblockade mit Procain hat bei der Thrombose dann ausgezeichnete Resultate ergeben, wenn sie mit größeren Mengen des Medikamentes mehrmals durchgeführt wurde. Diese Erfahrungstatsache brachte mich nun auf den Gedanken, daß der Erfolg bei der Thrombose nicht durch die Blockade, d. h. durch die Unterbrechung der Nervenleitung, allein erzielt wird, sondern daß das Procain als solches der Träger der Wirkung sei. Da wir von den verschiedensten Erkrankungen her wissen, daß intravenös verabreichte Lokalanaesthetica gut vertragen werden, habe ich versucht, bei leichten oberflächlichen Phlebitiden Procain i.v. zu injizieren. Nach 1–2 Tagen stellte sich jedesmal ein prompter Erfolg ein. Auf Grund dieser Erfahrungen wurde das Procain auch bei tiefen Thrombosen angewendet. *Da sich auch in* diesen Fällen eine wesentliche Besserung sehr rasch einstellte, wurde das Präparat auch bei den schwersten Fällen von Thrombose systematisch verabreicht. Man konnte feststellen, daß es sogar bei schwersten Beckenvenenthrombosen in längstens 10–12 Tagen zu

einer vollkommenen Heilung führte. Im Anfange unserer Untersuchungen wurden 200 cm^3 einer ½%igen Procainlösung in Form einer i.v. Dauertropfinfusion gegeben, die im Verlaufe einer Stunde eintropfte. Die meisten Patienten vertragen diese Menge in der angegebenen Zeit anstandslos. Bei überempfindlichen Menschen kommt es aber manchmal zu unangenehmen Sensationen, z. B. zu leichtem Schwindel, Herzklopfen, Schweißausbruch und zum Auftreten von Extrasystolen. Zu irgendwelchen bedrohlichen Erscheinungen ist es niemals gekommen. Durch Herabsetzen der Tropfenzahl und durch Injektion von Coffein-Strychnin können diese Erscheinungen sehr rasch behoben werden. Um diese wenn auch leichten Zwischenfälle zu vermeiden, haben wir in der Folgezeit ein Medikament verwendet, von dem nachgewiesen wurde, daß es bei gleichen Wirkdosen eine relativ nur halb so große Toxizität aufweist wie Procain, nämlich das *Panthesin*. In der Folgezeit hat es sich gezeigt, daß das Panthesin alle Erwartungen erfüllte, die man in dieses Medikament gesetzt hatte; es kam niemals zu irgendwelchen unangenehmen Sensationen oder Zwischenfällen. Man konnte im Gegenteil gegenüber dem Procain eine wesentlich sicherere und promptere Wirkung feststellen. Wir haben daher in den letzten 3 Jahren nur mehr das Panthesin verwendet. Dieses Medikament wird ebenso wie das Procain in 200 cm^3 einer physiologischen Kochsalzlösung als i.v. Tropfinfusion dem Organismus zugeführt. Wir setzen, je nach Schwere des Krankheitsbildes, 0,125–0.5 g Panthesin der Lösungsflüssigkeit zu.

Wie kann man sich nun die Wirkung der intravenös verabreichten Lokalanaesthetica, besonders des Panthesin, bei der Thrombose erklären? Die Wirkungsweise dieser Medikamente ist sehr vielfältig, zum Teil sind wir noch auf Theorien angewiesen, ein Teil der Wirkungen läßt sich aber mit Sicherheit behaupten und nachweisen. Auf Grund zahlreicher

Fällen eine allergische Reaktion des Organismus auf eine uns derzeit unbekannte oder im Einzelfall nicht festzustellende Noxe. Die Störung des Gerinnungsmechanismus allein genügt nicht zum Zustandekommen einer Thrombose. Es ist dazu unbedingt auch eine Störung des Kreislaufes notwendig. Durch viele Beobachtungen konnte nachgewiesen werden, daß zum Auftreten einer Thrombose eine Verengerung des arteriellen Gefäßschenkels notwendig ist. Ob diese Verengerung immer nur spastischer Natur ist, ist sehr fraglich. Es konnte nämlich bei zahlreichen Embolektomien von uns die Feststellung gemacht werden, daß in sehr vielen Fällen auf der Seite der Thrombose von Haus aus eine sehr enge Arterie vorhanden ist. Durch die Engstellung und spastische Verengerung der Arterie kommt es zu einer Stase im venösen Schenkel des Gefäßsystems, die für das Zustandekommen einer Thrombose unbedingt erforderlich ist. Die Verengerungen in den Arterien konnten bis in die Arteriolen nachgewiesen werden. Bisher war man immer der Meinung, daß zum Zustandekommen einer Thrombose unbedingt eine Wandveränderung der Venen erforderlich

el der Venen

Blutstromes

der Varicen,

olen und der

arteriovenösen Anastomosen die wichtigste Rolle spielt. Es hat sich nun gezeigt, daß sich durch die Verabreichung von Lokalanaesthetica und Hydergin dieser Spasmus in kurzer Zeit lösen läßt. Durch die spasmolytische Wirkung des Panthesin und in schwächerem Ausmaße des Hydergin wird also ein wichtiger Faktor der Thromboseentstehung ausgeschaltet. Ob das Panthesin seine spasmolytische Wirkung direkt in der Peripherie oder

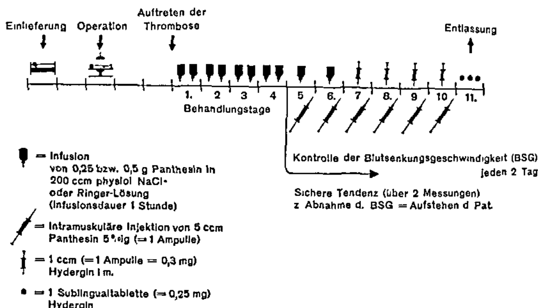


Abb. 1. Schematische Darstellung der Thrombosebehandlung mit Panthesin und Hydergin.

zentral über das Zwischenhirn ausübt, ist noch nicht mit Sicherheit festgestellt; neuere Untersuchungen sprechen für die zweite Möglichkeit.

Das Panthesin hat eine starke analgetische Wirkung Der Schmerz verstarkt erfahrungsgemaß bereits vorhandene Spasmen der Gefaße; wird also durch unsere Medikation der Schmerz ausgeschaltet, so erreichen wir auf indirektem Wege wieder eine Spasmolyse.

Das Panthesin [illegible]
maßigen Grades. [illegible]
Impulse in den p[illegible]
toren, damit wieder zu einer Verstärkung der Spasmolyse. Es zeigt sich also, daß das Panthesin auf drei verschiedenen Wegen zu einer ziemlich kraftigen und, wie sich gezeigt hat, langdauernden Spasmolyse fuhrt und damit einen Faktor der Thromboseentstehung ausschaltet. Diese Wirkung wird wahrscheinlich noch durch die Wirkung der Abbauprodukte des Panthesin unterstützt. Das Panthesin ist eine Verbindung zwischen p-Aminobenzoesaure und Diathylleucinol, die in kurzer Zeit durch eine hauptsächlich in der Leber vorhandene Esterase acyliert und durch Verseifung in seine zwei Bestandteile zerlegt wird. In letzter Zeit wurde von pharmakologischer Seite nachgewiesen, daß sowohl das Leucinol als auch die p-Aminobenzoesaure eine vorwiegend sympathicushemmende und parasympathicuserregende Wirkung haben.

Alle Lokalanaesthetica sind, wie mehrfache Untersuchungen gezeigt haben, Antihistaminica, allerdings von verschiedener Wirkungsstärke. Die Wirkung dieser Medikamente ist so verlaßlich, daß das Procain sogar als Test fur andere Antihistaminica verwendet wurde. Die Histaminwirkung wird durch Procain und Panthesin wesentlich herabgesetzt. Unsere Meinung, daß die Thrombose eine allergische Reaktion des Organismus ist, wird dadurch bestarkt, daß wir in den letzten Monaten bei schweren Thrombosen die Wirkung des Panthesin durch die Verabreichung verschiedener Antihistaminica, besonders des Sandosten, wesentlich verstärken konnten, d. h. die Behandlungsdauer konnte merklich abgekurzt werden. Die Blutgerinnung wird nach *Zetler* bei lokaler Kälteeinwirkung beschleunigt. Durch alle Antihistaminica, daher auch durch Panthesin, wird diese Beschleunigung nicht

Verhalten des Prothrombinspiegels (leichte Fälle 1 Infusion im Tag)
Verhalten des Prothrombinspiegels (schwere Fälle 2 Infusionen im Tag)

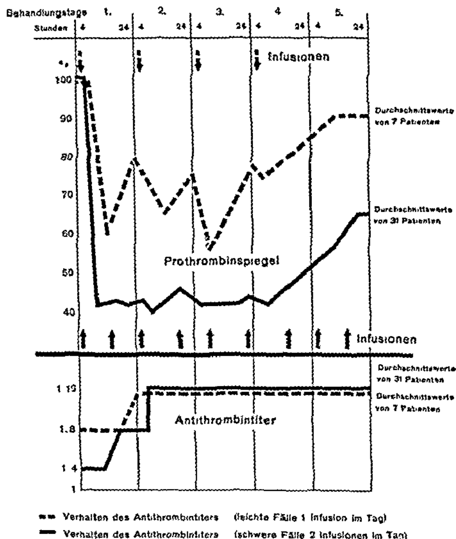


Abb. 2. *Verhalten von Prothrombinspiegel und Antithrombintiter unter Panthesin-Therapie.*

nur aufgehoben, es kommt sogar zu einer erheblichen Verlängerung der Blutgerinnungszeit. Wie diese verlängernden Effekte zustande kommen, ist nicht klar; es scheint aber – dies ist die Ansicht des oben zitierten Autors –, als könnten sie so erklärt werden, daß Histamin und Antihistaminicum bei einem bestimmten günstigen Mengenverhältnis etwa unter der Mitwirkung eines Plasmabestandteiles zu einer Kombinationsverbindung vereinigt werden, die auf die Blutgerinnung verzögernd einwirkt.

Der letzte Wirkungsmechanismus, den das Panthesin bei der Thrombose entfaltet, ist am schwierigsten zu erklären und derzeit noch nicht vollkommen sichergestellt. Die Tatsache, die uns aber zu der Annahme berechtigt, daß unsere Überlegungen ungefähr der Wahrheit entsprechen, ist die, daß das Panthesin bei der Thrombose praktisch immer einen

vollen Erfolg erzielt. Alle bis jetzt erwähnten Wirkungen der Lokalanaesthetica allein können nämlich den Effekt dieser Medikamente bei der Thrombose nicht erklären; wir wissen aus vielen und genauen Untersuchungen, daß weder Spasmolytica noch Analgetica noch Antihistaminica allein irgendeinen wesentlichen Einfluß auf den Ablauf einer Thrombose haben. Man muß daher annehmen, daß die Lokalanaesthetica einen enormen Einfluß auf die Gesamtheit der vegetativen Leistungen ausüben. Die Einstellung der meisten Autoren, die sich mit diesem Problem näher befaßt haben, läßt sich am besten mit den Worten *Althoffs* wiedergeben «Alle diese Beobachtungen beweisen, daß es sich bei diesen Wirkungen der Novocaininfusion nicht um eine Sympathicuslähmung allein handeln kann, wie vielfach angenommen wird. Unter dem Einfluß des Medikamentes kommt es infolge der Abschaltung übergeordneter Steuerungsimpulse zu selbständigen, funktionell eingeengten peripheren Regulationsvorgängen mit erhaltener, wenn auch weniger anpassungsfähiger Sympathicus- und Parasympathicusansprechbarkeit ... Es ist bekannt, daß die Ausschaltung übergeordneter Zentren für die Peripherie mit dem weitgehenden Verlust ihrer Anpassungsfähigkeit an wechselnde Bedürfnisse verbunden ist. Die sinnvolle Koordination der Kräfte, durch deren Zusammenwirken Durchblutung, Stoffwechsel und Funktionen optimal abgestimmt und allen Anforderungen angepaßt werden, wird durch die Blockade unterbrochen, soweit zentrale Vorgänge sie bestimmen» Dazu ist zu bemerken, daß diese Überlegungen im großen und ganzen richtig sind, daß aber die Behauptung, daß die peripheren Regulationsvorgänge funktionell eingeengt sind und weniger sinnvoll erscheinen, nicht immer stimmen dürfte. Bei der Thrombose und anderen Erkrankungen hat es sich nämlich gezeigt, daß nach Abschaltung der gestörten zentralen Regulation gerade die periphere Leistung so einspringt, daß man den Eindruck einer vollkommen normalen und ungestörten Regulation bekommt. *Grunert* hat dies auch gefunden und wie folgt formuliert. «Die vorübergehende oder totale Abschaltung einer Körperpartie von den autonomen Zentren wird durch die intravenöse Verabreichung von Procain erreicht mit dem Ziele, krankheitsverursachende oder -erhaltende Reflexabläufe von der ungestörten Peripherie abzuhalten.»

Die aufgezählten Wirkungsmöglichkeiten des Panthesin erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit, es wurden nur die herausgegriffen, von denen wir mit Sicherheit oder wenigstens mit großer Wahrscheinlichkeit einen Einfluß auf die Thrombose annehmen dürfen. Vielleicht spielen beim Einfluß der Lokalanaesthetica auf die Thrombose noch andere, derzeit unbekannte Faktoren eine Rolle. Die Aufklärung dieser Fragen bleibt weiterer Forschung vorbehalten. Das von uns bei der Behandlung der Thrombose außer dem Panthesin verwendete Hydergin scheint in diesem Falle ähnlich wie das Panthesin, nur wesentlich schwächer zu wirken. Eine Tatsache muß aber nochmals hervorgehoben werden: wie immer auch das Panthesin und Hydergin wirken mögen, der Erfolg dieser Behandlungsmethode ist sicher.

Zum Schlusse meiner Ausführungen möchte ich kurz auf die bei dieser Therapie beobachteten Laboratoriumsbefunde, auf die Durchführung der Behandlung und auf die Resultate hinweisen. Ge[illegible] Ausstellung zu finden
Bei rund 100 Patie[illegible] und
zwar wurde bei alle[illegible] urde
der Antithrombintiter und bei 20 die Fibrinolyse bestimmt Nach Verabreichen von Panthesin kommt es bei allen Patienten zu einem Absinken des Prothrombinspiegels, je nach Dosis und Häufigkeit der Verabreichung. Der geringste Abfall erreichte ca. 70% des Anfangswertes, der stärkste, auch bei massiver Dosierung, ca. 40% des Anfangswertes. Wurde die Infusion nur einmal täglich gemacht, kam es nach einigen Stunden zu einem Wiederansteigen des Spiegels, wurde sie zwei- bis dreimal täglich gegeben, so blieb der

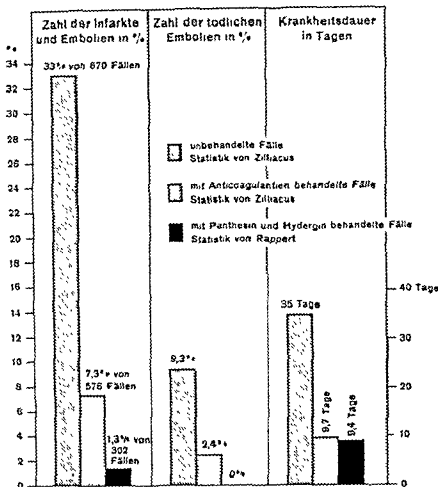


Abb 3. Gegenüberstellung von Infarkt- und Emboliehäufigkeit, Mortalität und Krankheitsdauer.

Spiegel konstant auf dem herabgesetzten Wert. Gleichzeitig laufende Kontrolluntersuchungen ergaben, daß bei gesunden Menschen ohne Thrombose der Prothrombinspiegel durch Panthesin nicht herabzusetzen ist, daß er interessanterweise in einigen Fällen sogar anstieg. Das plötzliche Ansteigen des Prothrombinspiegels während einer Thrombosebehandlung ist manchmal der Hinweis darauf, daß der Krankheitsprozeß zum Stillstand gekommen ist. Wichtig ist, nochmals darauf hinzuweisen, daß es bei über 300 Patienten niemals möglich war, den Prothrombinspiegel unter 40% des Anfangswertes zu treiben.

Bei den 45 Patienten, bei denen der Antithrombintiter untersucht wurde, hatten 16 einen normalen Befund. Bei 29 Patienten war der Titer stark abgesunken. In allen diesen Fällen stieg er nach der ersten Infusion zur Norm und sank in keinem Falle wieder ab. Bei allen *diesen Patienten kam es gleichzeitig zu einer kräftigen Senkung des Prothrombinspiegels.*

Bei 20 untersuchten Fällen kam es 9mal zum Auftreten von Fibrinolyse. Bei den restlichen 11 Patienten konnten wir keine Fibrinolyse feststellen. Aber auch bei diesen 11 Kranken kam es zu einer raschen Heilung. Diese Befunde sind derzeit noch unerklärbar. Die Ergebnisse der Laboratoriumsuntersuchungen haben demnach gezeigt, daß verschie-

dene meßbare Gerinnungsfaktoren gleichzeitig zur Norm zuruckkehren oder verändert werden. Außerdem hat es sich ergeben, daß der Prothrombinspiegel niemals unter die kritische Grenze sinkt. Daraus konnen wir die praktische Folgerung ziehen, daß man während der Behandlung einer Thrombose mit Panthesin und Hydergin keine Laboratoriumsuntersuchungen machen muß, die Behandlung wird dadurch wesentlich vereinfacht und verbilligt.

Die praktische Durchfuhrung der Behandlung erfolgt ungefähr folgendermaßen· Je fruher man mit der Behandlung einer Thrombose beginnt, desto prompter stellt sich der Erfolg ein. Eine Kombination mit Antikoagulantien darf unter keinen Umständen vorgenommen werden, da aus uns unbekannten Grunden der Erfolg sofort ausbleibt. Je nach Schwere des Falles wird, wie bereits früher erwahnt, eine Dauerinfusion mit 0,125 bis 0,5 g Panthesin auf 200 cm³ Kochsalzlösung 1–3mal täglich infundiert. Durch gleichzeitige Gabe eines Antihistaminicums, z. B. von Sandosten, und durch die fallweise Verabreichung eines Ganglienblockers, z. B. von Pendiomid, wird die Wirkung des Panthesin noch verstärkt. Hydergin geben wir meist in der Nachbehandlungsphase, wo es sich bei der Vermeidung des postthrombotischen Ödems sehr bewährt. Beim Vorhandensein von Infarkten wird deren Heilungstendenz durch Hydergin sehr gunstig beeinflußt. Da zur Blutgerinnung Vitamin K unbedingt erforderlich ist, haben wir durch Verabreichung von Aureo- oder Terramycin die Colibakterien des Darmes eingeschrankt und damit die Hauptquelle des korpereigenen Vitamin K zum Großteil ausgeschaltet. Wir haben in der letzten Zeit den Eindruck gewonnen, daß durch diese Maßnahme der Ablauf der Thrombose gunstig beeinflußt und die Panthesin-Wirkung verstärkt wird.

Die Behandlung der Thrombose mit Panthesin und Hydergin wird von mir seit 5 Jahren durchgeführt Ich konnte in dieser Zeit insgesamt 302 Patienten behandeln, davon waren 64 leichte, 225 schwere und mittelschwere und 13 Beckenvenenthrombosen Bei allen diesen Fallen zusammen war die Krankheitsdauer im Durchschnitt 9,4 Tage; ein sehr guter Erfolg, wenn man bedenkt, daß ca. 30% der Falle erst 2–3 Wochen nach Beginn der Thrombose zur Behandlung zugewiesen wurden In 4 Fallen hatten wir Versager, d. h. es kam trotz unserer Therapie zu Infarkten, die aber in kurzer Zeit ausheilten. Bei diesen 4 Patienten wurde die

zeit unsere

andere Zw

tung. Die Methode wurde von verschiedenen Autoren nachgepruft; ihre Ergebnisse bestatigen unsere Befunde. Am Anfang meiner Ausfuhrungen habe ich gesagt, das beste Kriterium fur den Wert eines Thrombosemittels sei seine Verwendbarkeit als Prophylacticum. Panthesin und Hydergin haben auch in der Prophylaxe bereits ihren Wert erwiesen; die Zahlen sind aber noch zu klein und die Zeit zu kurz, um daruber Näheres aussagen zu können.

Rappert, E. Wien klin. Wschr. 64, 283 (1952). Zbl. Chir 77, 1729 (1952); Acta neuroveg. (Wien) 10, 357 (1954); Schweiz med Wschr. 85, 39 (1955).

Zusammenfassung. Die Thrombose ist eine Allgemeinerkrankung. Es durfte sich um eine allergische Reaktion des Organismus handeln. Es kommt zu einer Entgleisung der hohen vegetativen Zentren. Das intravenos verabreichte Panthesin wirkt folgendermaßen: als Analgeticum, Spasmolyticum und Ganglienblocker bewirkt es eine Losung des immer bei Thrombosen vorhandenen Spasmus in den Arterien und Arteriolen; die durch den Spasmus in den Kapillaren, Venolen und Venen ausgeloste Stase wird aufgehoben. Als Antihistaminicum wirkt Panthesin direkt gegen das schädigende Agens (wichtig bei der

Prophylaxe). Das Medikament schirmt die hohen Zentren gegen die Noxe ab; außerdem werden die zu den tieferen vegetativen Zentren laufenden Erregungen abgebremst, so daß diese ungestort im normalen autonomen Rhythmus weiterarbeiten. Die intravenöse Verabreichung von Panthesin ist bei normaler Dosierung (maximal 0,5 g pro Infusion, eventuell 3mal täglich) vollkommen ungefahrlich; es gibt niemals Blutungen, es besteht keine Blutungsneigung, das Medikament ist daher auch fur die Prophylaxe geeignet.

gésique, antispasmodique et ganglioplégique, elle provoque le relâchement des spasmes artériels et artériolaires qui se manifestent toujours en cas de thrombose, la stase, provoquée par les spasmes des capillaires, des petites veines et des veines, disparaît. Comme antihistaminique, la panthésine attaque directement l'agent nocif (important pour la prophylaxie). Le médicament protège les centres supérieurs contre l'agent nocif; d'autre part, les excitations dirigées vers les centres inférieurs sont freinées, si bien que ces centres continuent à travailler sans troubles dans un rythme végétatif normal. L'application de la panthésine par voie intraveineuse est absolument exempte de danger à posologie normale (au maximum 0,5 g par perfusion, le cas échéant trois fois par jour); le médicament convient parfaitement à la prophylaxie, car il n'y a jamais d'hémorragies ni de tendance hémorragique.

Summary. Thrombosis is a disease of the whole body. It is probably an allergic reaction of the organism. A disturbance of the higher vegetative centres occurs. Intravenously administered panthesine acts in the following way· as an analgetic, spasmolytic and ganglionic blocking agent it effects a relaxation of the spasms which are always present in cases of thrombosis in the arteries and arterioles; the stasis caused by the spasms in the capillaries, venoles and veins is abolished. As an antihistamine panthesine acts directly against the damaging agent (important in prophylaxis). The drug shields the higher centres against the noxious agent, besides this the stimulations directed towards the lower vegetative centres are inhibited, so that they go on functioning undisturbed in the normal autonomic rhythm. Intravenous administration of panthesine is absolutely safe when normal doses are given (maximum 0.5 g per infusion, up to three times a day). Hæmorrhage never occurs and there is no tendency to bleeding, so that the drug is suitable for prophylaxis too.

Über die Behandlung der Lungenembolie

W. Cathaml

Chirurgische Universitätsklinik Graz (Österreich) – Vorstand: Prof. F. Spath

Eine Komplikation der oft schleichend auftretenden Phlebothrombose ist die durch Verschleppung thrombotischer Massen entstehende Lungenembolie und im Anschluß daran der hamorrhagische Lungeninfarkt. Eine durch mechanische oder medikamentose Venenwandschädigung erzeugte Thrombophlebitis neigt nur selten zur Embolie.

Das klinische Bild und der Verlauf einer Lungenembolie hangen erstens von der Große des verschlossenen Gefaßes und zweitens von einem pathologischen Reflex ab, der außer

zu einer Gefäßverengerung auch zu einer Störung der Herzaktion führt. Bei der Lungenembolie kommt es ähnlich wie bei der arteriellen Embolie zu einem ausgedehnten Vasospasmus, der für den Ausgang der Erkrankung noch bedeutungsvoller ist als der mechanische Gefäßverschluß selbst. *Villaret, Justin* und *Bardin* (5) haben darauf hingewiesen, daß die Lungenembolie nicht nur bei Verstopfung eines größeren Gefäßes tödlich ist, sondern auch dann, wenn es sich nur um einen Nebenast handelt. Die Todesursache stelle dann ein von der Gefäßwand ausgehender Reflex dar, der zu einer zentralen Übererregung des Herzhemmungszentrums führt. Als Folge dieses Reflexes kann es zum Herzstillstand kommen. Sie bezeichnen ihn als pulmokardialen Reflex. Der Ausgang und die Schwere des Krankheitsbildes sind davon abhängig, ob dieser Reflex sofort zum Tode führt oder ob nur die durch den Embolus reflektorisch in der Lunge entstandenen Gefäßspasmen vorhanden sind, die sich therapeutisch beeinflussen lassen.

Sind die Folgen der Lungenembolie so schwer, daß ein unmittelbarer letaler Ausgang zu befürchten ist, so kann im günstigen Falle eine Trendelenburgsche Operation versucht werden. Wird aber dieser pulmokardiale Reflex überlebt, so scheinen therapeutische Maßnahmen angezeigt, die folgende Forderungen erfüllen

1 Weitertreiben des Embolus, um das von der Atmung ausgeschaltete Gebiet, das zu einer Herabsetzung der arteriellen Sauerstoffsättigung mit allen ihren Folgen führt, zu verkleinern

2. Den Spasmus der Lungengefäße beheben und dadurch das rechte Herz entlasten, eine zentrale Blockade des pulmokardialen Reflexes ermöglichen.

3 Die ursächliche Phlebothrombose gleichzeitig zur Abheilung bringen, damit ein weiterer embolischer Schub vermieden wird.

der Grundkrankheit auch für die Lungenembolie folgendes einfache Behandlungsschema verwendet.

Nach Auftreten der Embolie bekommt der Patient 2mal in 24 Stunden eine Infusion, bestehend

konnten. Zur besseren Übersicht wird der gesamte Behandlungsverlauf schematisch dargestellt (Abb. 1).

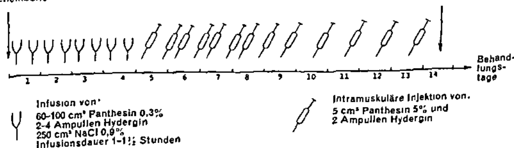


Abb. 1. Schematische Darstellung der Behandlung der Lungenembolie mit Panthesin und Hydergin



Abb. 2. Lungenröntgenbild am Tage des Infarktes.



Abb. 3 Lungenröntgenbild 2 Tage nach Beginn der Behandlung. Die Verschattung ist schon etwas verkleinert und das Lungengewebe am Rande lufthaltiger

Eine Kontraindikation besteht für diese Therapie nicht Eine gewisse vorsichtige Dosierung ist bei ikterischen lebergeschädigten Patienten geboten, da das Panthesin in der Leber abgebaut wird Es kann dies auch durch eine längere Einlaufzeit als 1–1½ Stunden erfolgen. Aber gerade diese Fälle neigen eher zu cholämischen Blutungen als zur Thrombose und Embolie

Mit dieser Therapie wurden 21
allen Fällen ein ausgezeichneter.
sind außer der raschen und sichere
zes, wodurch ein gutes Durchatmen gesichert wird, sowie das baldige Aufhören des blutigen Sputums, das den Patienten unaufhörlich beunruhigt. Auch wird die Gefahr neuerlicher embolischer Schübe durch das gleichzeitige Abheilen der ursprünglichen Phlebothrombose ausgeschaltet. Von einer Koppelung dieser Therapie mit Antikoagulantien ist nach unseren

zu einer Gefäßverengerung auch zu einer Störung der Herzaktion führt. Bei der Lungenembolie kommt es ähnlich wie bei der arteriellen Embolie zu einem ausgedehnten Vasospasmus, der für den Ausgang der Erkrankung noch bedeutungsvoller ist als der mechanische Gefäßverschluß selbst. *Villaret, Justin* und *Bardin* (5) haben darauf hingewiesen, daß die Lungenembolie nicht nur bei Verstopfung eines größeren Gefäßes tödlich ist, sondern auch dann, wenn es sich nur um einen Nebenast handelt. Die Todesursache stelle dann ein von der Gefäßwand ausgehender Reflex dar, der zu einer zentralen Übererregung des Herzhemmungszentrums führt. Als Folge dieses Reflexes kann es zum Herzstillstand kommen. Sie bezeichnen ihn als pulmokardialen Reflex. Der Ausgang und die Schwere des Krankheitsbildes sind davon abhängig, ob dieser Reflex sofort zum Tode führt oder ob nur die durch den Embolus reflektorisch in der Lunge entstandenen Gefäßspasmen vorhanden sind, die sich therapeutisch beeinflussen lassen.

Sind die Folgen der Lungenembolie so schwer, daß ein unmittelbarer letaler Ausgang zu befürchten ist, so kann im günstigen Falle eine Trendelenburgsche Operation versucht werden. Wird aber dieser pulmokardiale Reflex überlebt, so scheinen therapeutische Maßnahmen angezeigt, die folgende Forderungen erfüllen

1. Weitertreiben des Embolus, um das von der Atmung ausgeschaltete Gebiet, das zu einer Herabsetzung der arteriellen Sauerstoffsättigung mit allen ihren Folgen führt, zu verkleinern

2. Den Spasmus der Lungengefäße beheben und dadurch das rechte Herz entlasten, eine zentrale Blockade des pulmokardialen Reflexes ermöglichen.

3 Die ursächliche Phlebothrombose gleichzeitig zur Abheilung bringen, damit ein weiterer embolischer Schub vermieden wird.

der Grundkrankheit auch für die Lungenembolie folgendes einfache Behandlungsschema verwendet.

Nach Auftreten der Embolie bekommt der
aus 60–100 cm³ Panthesin 0,3% = 180–300 m
NaCl 0,9%ig. Die Einlaufzeit der Infusion betr
also insgesamt 8mal, gegeben. Zum Ausklingen der
und dann 1mal in 24 Stunden 5 cm³ 5%iges Pant
injiziert. Diese Therapie wird bis zum Aufstehen des
handlungsdauer bis zum Abklingen der akuten Symptome betrug 4 Tage, die weitere Behandlung 8–10 Tage, so daß die Patienten nach längstens 12–14 Tagen vollkommen beschwerdefrei aufstehen konnten. Zur besseren Übersicht wird der gesamte Behandlungsverlauf schematisch dargestellt (Abb. 1).

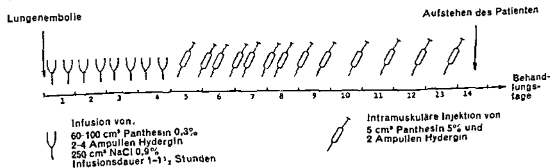


Abb. 1. Schematische Darstellung der Behandlung der Lungenembolie mit Panthesin und Hydergin.

ubergeht; es erhebt sich nur die Frage, in welcher Zeit und unter welchen Umständen. Zur besseren Demonstration des Krankheitsverlaufes mit unserer Behandlung soll die

resultierenden Embolie erreicht wird, sondern dies auch in einer fur den Patienten angenehmen Art geschieht. Es besteht weder eine Kontraindikation fur diese Therapie, noch sind komplizierte Laboratoriumsuntersuchungen notig, so daß sie auch unter einfachen *Verhältnissen vollkommen gefahrlos durchgefuhrt werden kann.*

1. *Cathaml, W.*. Zbl. Chir. 79, 1822 (1954). – 2. *Mandl*· Blockade und Chirurgie des Sympathicus. Verlag Springer, 1953. – 3. *Rappert, E.*: Wien. klin. Wschr. 64, 283 (1952). – 4. *Rappert, E.* Zbl. Chir. 77, 1729 (1952). – 5. *Villaret, M., Justin, L.* und *Bardin, P.*: Presse méd. 1936/I, 873.

Zusammenfassung. Es werden die mit Antikoagulantien bzw. Panthesin-Hydergin-Infusionen bei Lungenembolie erzielten Behandlungsresultate bezüglich Abheilungszeit und Wiederherstellung der Patienten verglichen und die Vor- bzw. Nachteile der beiden Therapiearten aufgezeigt. Panthesin-Hydergin (2 Infusionen in 24 Stunden) führte durchschnittlich nach 4 Tagen zum Abklingen der akuten Symptome. Nach weiterer Behandlung mit intramuskulären Panthesin-Hydergin-Gaben während 8–10 Tagen konnten die Patienten vollständig beschwerdefrei aufstehen. Weitere Vorteile der Panthesin-Hydergin-Therapie sind· gefahrlose Verabreichung, Vermeidung postoperativer Nachblutungen. Bestimmungen der Prothrombinzeit sind uberflussig

Résumé. L'auteur a comparé les résultats obtenus avec les anticoagulants et avec les perfusions endoveineuses de panthésine-hydergine, sous forme de goutte-à-goutte, dans les cas d'embolie pulmonaire. Ce sont avant tout la durée de la maladie et de la récupération totale des forces qui furent étudiées. Les avantages et les inconvénients de chaque traitement sont discutés. La panthésine-hydergine (2 perfusions par jour) a amené la sédation des signes aigus en 4 jours. Le traitement fut continué par des injections intramusculaires de panthésine-hydergine pendant 8 à 10 jours. La disparition des troubles était alors complète, les malades purent se lever. Les autres avantages de cette thérapeutique sont constitués par une administration dépourvue de tout danger et par une prévention des hémorragies post-opératoires Il est inutile de procéder à des mesures du temps de prothrombine.

Summary. The results obtained with anticoagulants and with infusions of panthesine and hydergine in the treatment of pulmonary embolism were compared with respect to the time required for relief of the acute symptoms and for the complete recovery of the patient. The advantages and disadvantages of both forms of therapy are discussed. After treatment with panthesine and hydergine (2 infusions within 24 hours) the acute symptoms are relieved within four days (average). After further treatment with intramuscular injections of pan-

and determinations of prothrombin time are not required.





Abb. 4. Abb 5.

Abb 4. Kontrolle nach 8 Tagen. Der Infarkt hat sich bereits weitgehend verkleinert.

Abb. 5. Lungenaufnahme nach 16 Tagen, 4 Tage nach dem Aufstehen und dem Absetzen der Behandlung. Der Infarktschatten ist bereits weitgehend streifig aufgelost.



Abb. 6. Kontrolle nach einem Jahr Außer einem verklebten Interlobärspalt ist von dem ausgedehnten embolischen Verschluß mit anschließendem Infarkt nichts mehr zu sehen.

Erfahrungen abzuraten, da sie die Wirksamkeit der Behandlung aufheben. Dies stützt sich nur auf klinische Beobachtungen Eine Erklärung hiefur kann derzeit noch nicht gegeben we

de

de... Behandlung vermissen. Bei 4 von den 9 Patienten kam es zu wiederholten embolischen Schüben, bei 1 Fall kam es nach 2 Monaten zu einer Einschmelzung im Lungeninfarkt. Die durchschnittliche Behandlungszeit betrug 2½ Monate. Der pleurale Schmerz konnte nur

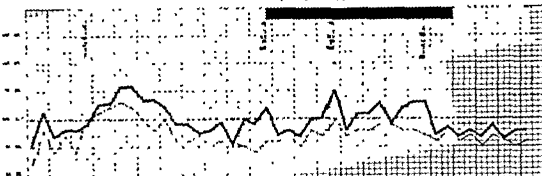


Abb. [illegible] ([illegible]resektion, Appendektomie) tiefe Thrombose mit Embolien. Trotz A[illegible] während 8 Tagen keine Besserung. Nach einer einzigen Butazolidininjektion (5 cm³) Fieberabfall und Heilung.

Bis vor 2 Jahren habe ich im ganzen 1400 Fälle von oberflächlicher und tiefer Thrombose mit den bisher üblichen Verfahren, wie Kompressionsverbänden, Varicenverödung und Antikoagulantien, behandelt. Seit der Verwendung von Butazolidin sind die Resultate so viel besser, daß ich keine Antikoagulantien mehr brauche. Meine Erfahrungen beruhen auf 3jähriger Behandlung von 262 Patienten mit oberflächlicher und tiefer Thrombose, mit *Butazolidin. In manchen Fällen genügt eine einmalige Verabreichung von 3–5 cm³ Butazolidin* intramuskulär. Die Temperatur sinkt regelmäßig nach einigen Stunden. Falls nach 36 Stunden nicht eine bleibende Entfieberung erreicht wird ist eine zweite, hie und da eine dritte Injektion nötig. Regelmäßig tritt aber 2–3 Stunden nach der ersten Injektion Beschwerdefreiheit ein, die dem Patienten erlaubt, das Bein frei zu bewegen.

Von außerordentlicher Wichtigkeit ist das gleichzeitige Anlegen eines guten Kompressionsverbandes, der entsprechend unseren übrigen Demonstrationen vom Fuß bis zur Leiste so satt angelegt werden muß, daß darunter schon nach einem Tag die Ödeme vollkommen verschwunden sind.

Alle Patienten mit tiefer Thrombose, die ich in meiner Privatpraxis behandelt habe, konnten nach 1–2 Tagen zum ersten Mal das Bett verlassen. In keinem einzigen Fall habe ich eine Embolie gesehen *Patientinnen mit oberflächlichen, auch solche mit fieberhaften* Phlebitiden konnten ambulant behandelt werden und mußten nie das Bett hüten. Butazolidin kann bei längerem Gebrauch Beinödeme erzeugen. Die Behandlung muß daher unbedingt mit einem Kompressionsverband kombiniert werden.

Sigg, K. Praxis 1951, 172, 1952, 1073; Vortrag Dermat. Ges. Schweiz, Biel 27. Juni 1954, Dermatologica (im Druck) – *Stein, I D*, und *Rose. O A.* Arch intern Med. 93, 899 (1954). – *Küng, H. L* Schweiz. med Wschr. 85, 262 (1955).

Zusammenfassung. Die Behandlung der oberflächlichen und tiefen Thrombose mit Butazolidin gibt viel bessere Resultate als diejenige mit Antikoagulantien, so daß diese vollkommen entbehrlich werden. Schmerzen und Temperatur verschwinden regelmäßig einige Stunden nach der ersten oder zweiten Butazolidininjektion. Patientinnen mit oberflächlichen Phlebitiden brauchen daher überhaupt nie ins Bett gelegt werden; solche mit tiefen Phlebitiden können nach der Anlage eines guten Kompressionsverbandes in 1–2 Tagen das Bett verlassen. Bei den seit 3 Jahren so behandelten 262 Phlebitiden, wovon 62 tiefe waren, haben wir bis jetzt keine einzige Embolie gesehen. Wichtig ist neben der Butazolidinbehandlung der Kompressionsverband.

Behandlung der Thrombose mit Butazolidin
Sind Antikoagulantien noch indiziert?

K. Sigg

Universitätsfrauenklinik Basel (Schweiz), Poliklinik fur Venenerkrankungen
Vorsteher: Prof. Th. Koller

Bis jetzt werden fur die Behandlung der Thrombose hauptsachlich solche Mittel gebraucht, welche die Gerinnungszeit des Blutes verzogern, wie Heparin und Dicumarolpräparate. Die Thrombose entsteht im wesentlichen aber nicht darum, weil die Blutgerinnungszeit verandert, sondern weil durch Unfall, durch langes Liegen, bei Krankheiten, nach Operationen oder nach Geburten, mit langdauernden Beinodemen während der Gravidität, die Gefäßwand hauptsächlich der Beingefäße geschädigt ist. Bei einer Läsion anderer Venen ist auch dort eine Thrombose möglich, z B. an den Armen durch Anschlagen oder nach mehreren intravenosen Injektionen. Durch eine Beeinflussung der Gefäßwand z B durch Be-

notig ist. Die Wirkung des Butazolidins auf die Thrombose erfolgt auf diese Weise, wie *Küng* an artifiziellen sterilen Thrombophlebitiden im Tierversuch beweisen konnte. Es gelang ihm, durch experimentell erzeugte sterile Thrombophlebitiden ausgeloste Temperatursteigerungen mit Butazolidin zu normalisieren (Abb. 1). Histologische Untersuchungen zeigten, daß die behandelten Tiere im Gegensatz zu den unbehandelten keine Ödeme im perivascularen Gebiet der thrombosierten Venen aufwiesen. Auf jeden Fall konnte keine Beeinflussung der Blutgerinnung durch Butazolidin nachgewiesen werden. Die Beeinflussung der Thrombose durch Butazolidin, kombiniert mit dem Kompressionsverband, ist ausgezeichnet, meines Erachtens viel besser als durch die Antikoagulantien Dadurch

igstens fur den praktischen

.. Bereits bis jetzt sind, was

ung von Antikoagulantien

orden, wie sie wahrscheinlich in gleicher Anzahl durch Thrombosen, die nicht mit Antikoagulantien behandelt wurden, entstanden waren.

Aus diesem Grunde konnen sich weder Klinik noch Privatarzt verpflichtet fuhlen, Antikoagulantien als Therapeutica in ihre Behandlung aufzunehmen.

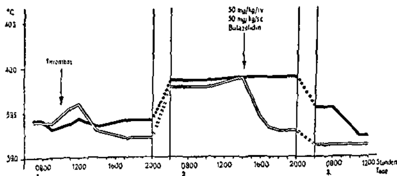


Abb 1. Temperaturkurven. ▬ = Thrombosetiere (Kontrollen) (Mittelwert von 10 Kaninchen.) ═ = Mit Butazolidin behandelte Thrombosetiere (Mittelwert von 7 Kaninchen).

K. Sigg (Schlußwort). Der Fischer-Kompressionsverband wird von uns nicht durchgeführt, da ein guter Verband täglich frisch angelegt werden muß. Der Patient muß dazu angelernt werden. Die Blutegelbehandlung ist vollkommen nutzlos. Eine Operation bei Varicosis ist in keinem Fall nötig. Die Incision der varikösen Phlebitis nach *Tournay* ergibt ausgezeichnete Resultate. Antikoagulantien werden seit 2 Jahren von mir nicht mehr gebraucht, wegen ihrer vielen Nebenwirkungen und da man mit dem Kompressionsverband und Butazolidin viel bessere Resultate bekommt. Außerordentlich wichtig ist das Vermeiden jeder Immobilisierung bei oberflächlichen Phlebitiden, und auch Patientinnen mit tiefen Phlebitiden müssen *so rasch als möglich* (*nach unsern Erfahrungen ist das* nach 1–2 Tagen mit der Anwendung von Butazolidin möglich) aus dem Bett genommen werden.

Die Behandlung der Thrombose mit Butazolidin

(Ausstellung)

K. Sigg

Universitätsfrauenklinik Basel (Schweiz), Poliklinik für Venenerkrankungen
Vorsteher: Prof. Th. Koller

1. Fieberkurven von Patienten mit tiefer und oberflächlicher Thrombose, die mit Butazolidin allein, und solchen, die mit Antikoagulantien und Butazolidin kombiniert behandelt wurden. Sowohl bei der oberflächlichen, wie auch bei der tiefen Thrombose gehen Schmerzen und Temperatur regelmäßig bereits 1–2 Stunden nach der Injektion von 5 cm³ Butazolidin zurück, so daß Patienten mit oberflächlichen Thrombosen nie das Bett hüten müssen und *solche mit tiefen, fieberhaften Thrombosen* schon nach 1–2 Tagen das Bett verlassen können. Antikoagulantien sind nicht mehr nötig.

2. Kompressionsverband. Neben der Butazolidinbehandlung ist das Anlegen eines guten Kompressionsverbandes sehr wichtig. Unter dem Verband müssen bei tiefen und oberflächlichen Thrombosen alle Ödeme in 1–2 Tagen vollkommen verschwunden sein. Seit Anwendung dieser Therapie sind bei 270 Thrombosen keine Embolien mehr aufgetreten.

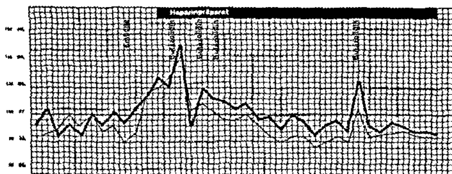


Abb. 1. Status 3 Wochen nach supravaginaler Uterusamputation bei Uterus myomatosus. Schwere tiefe Thrombose mit Embolie. Trotz Antikoagulantien kein Fieberabfall. Temperatursenkung bereits am gleichen Tag nach der ersten Butazolidininjektion (3 cm³). Entfieberung nach zwei weiteren Butazolidininjektionen. 1 Woche nach Absetzen des Butazolidins trotz Fortsetzung des Heparins erneut Fieberanstieg infolge der Thrombose. Nach einer weiteren Butazolidininjektion bleibende Fieberfreiheit

Résumé. Le traitement des thromboses superficielles et profondes avec la butazolidine donne de meilleurs résultats qu'avec les anticoagulants. Les douleurs et la température disparaissent régulièrement quelques heures après la première ou la deuxième injection de butazolidine, aussi bien dans les cas de phlébite superficielle que dans les cas de phlébite profonde. On ne doit jamais aliter les phlébites superficielles, en cas de phlébite profonde on fixe un bon pansement compressif, et la malade peut se lever au bout de 1–2 jours. Nous employons ce traitement depuis 3 ans et l'avons déjà appliqué à 262 phlébites, dont 62 profondes. Nous n'avons pas vu une seule embolie. A côté de la cure de butazolidine, il est important d'appliquer un pansement compressif, que la phlébite soit profonde ou superficielle.

Summary. The treatment of superficial and deep thrombosis with butazolidin gives better results than with anticoagulants. Pain and temperature always disappear a few hours after the first or second injection of butazolidin, both in superficial and in deep phlebitis. Patients suffering from superficial phlebitis should never be confined to bed. The bed may be left after 1–2 days even in cases of deeply located phlebitis, after having compressed the limb with a good bandage. From 262 cases, treated during the last 3 years, 62 belonged to the deeply located type of phlebitis, we never had a single embolism as a consequence of this treatment. It is most important that, besides the butazolidin treatment, the physician should use a compressive bandage for both, the deeply located thrombosis as for the superficial one.

Diskussion

auf die Beseitigung der primären Ursachen einer venosen Stase im pathologisch erweiterten Venensystem der untern Extremitäten richten. Dieses Ziel kann am einfachsten und sichersten erreicht werden durch eine grundliche und technisch heute leicht durchfuhrbare Verödungstherapie bestehender Varicen in Verbindung mit straff angelegten komprimierenden Verbänden, ein Vorgehen, wie es *Sigg* im Verlaufe dieser Tagung in uberzeugender Weise demonstriert hat. Jede unnotige Immobilisierung durch Bettruhe muß dabei vermieden und eventuell die Herzfunktion verbessert werden.

Ernste Berucksichtigung verdienen auch das Bestehen statischer Storungen (Plattfuße), die Adipositas und hormonale Insuffizienz (Gravidität, Klimax).

Diesem wichtigen und weitverzeigten Fragenkomplex sollte auch bei der ärztlichen Aus- und Fortbildung eine viel eingehendere Berucksichtigung zuteil werden, als dies heute zu geschehen pflegt.

R. Tournay, Paris (France). Je suis heureux de féliciter le Dr *Sigg* de sa communication et de lui répéter combien je suis d'accord avec lui

J'ai hésité moi-même pendant plus de 8 années avant d'entreprendre le traitement sclérosant des varices de la grossesse. Depuis 1928 je m'y suis résolu, je crois bien le premier, et c'est sur plus d'un

n

le

n

d'ennuis sérieux, de complications. ...

que nous arriverons finalement à convaincre nos confrères accoucheurs restés jusqu'ici le plus souvent rebelles à cette thérapeutique.

W. R. Merz, Basel (Schweiz): Ich mochte hierzu bemerken, daß die vom Autor erwähnten todlichen Zwischenfälle bei Anwendung von Antikoagulantien nicht unbedingt gegen diese Mittel sprechen, sondern sie sind wohl eher ein Ausdruck der Unkenntnis derjenigen, die sie anwenden. Diese Tatsachen sprechen sehr fur eine Zentralisierung der Thrombosebekämpfung in der Hand eines Spezialisten.

VII. Chirurgische Therapie der Thrombose – Traitement chirurgical de la thrombose – Surgical Therapy of Thrombosis

Le traitement chirurgical des thromboses veineuses

R. Fontaine et B. Winisdœrffer

Clinique chirurgicale A de Strasbourg (France) – Directeur. Prof. R. Fontaine

Indiscutablement des progrès fort importants ont été réalisés dans le traitement des thromboses veineuses depuis l'introduction des anticoagulants. Et c'est ainsi que dans plusieurs travaux antérieurs, nous avons pu montrer qu'à la clinique chirurgicale A de Strasbourg le nombre des complications veineuses a diminué dans la proportion de 1 sur 10 par rapport aux années précédant cette thérapeutique. Pendant 4 ans, avec une moyenne annuelle d'environ 7000 opérations, nous n'avons pas eu à déplorer un seul cas d'embolie pulmonaire mortelle; puis, hélas, au cours de ces deux derniers mois, et en dépit d'une médication anticoagulante bien administrée, nous avons vu successivement deux de ces accidents tragiques.

Malgré cela, nous serions mal fondés à ne pas reconnaître publiquement les énormes services que nous rendent les anticoagulants. Inclinons-nous donc bien bas devant les progrès que nous leur devons!

Nonobstant, l'embolie pulmonaire mortelle n'est pas encore définitivement bannie de nos préoccupations Nous en avons reculé les limites, nous ne l'avons point encore complètement vaincue.

Il y a à cela plusieurs raisons parmi lesquelles nous voudrions, brièvement, souligner les quatre suivantes qui nous paraissent particulièrement importantes:

1. *Le traitement anticoagulant n'est pas toujours conduit avec l'énergie et la persévérance qu'il demande.* S'il ne tient qu'à nous d'éviter ce reproche pour les thromboses veineuses qui se produisent dans nos services hospitaliers, il n'en va plus de même pour celles qu'on nous adresse déjà en pleine évolution de la maladie Mais même lorsque celles-ci sont correctement traitées, tout danger de complication grave n'est pas toujours, pour autant, écarté. Et c'est ainsi que les deux malades, auxquels nous venons de faire allusion, sont morts, l'un six semaines après l'opération, alors que tout semblait rentré dans l'ordre et que le sang, franchement hypocoagulable, paraissait entièrement rassurant, et l'autre plus d'un mois après l'intervention dans des conditions tout à fait analogues Des exemples du même genre ont été rapportés de beaucoup de côtés.

2. *Le facteur qui déclenche l'hypercoagulabilité n'est pas forcément le même dans tous les cas* Un excès de prothrombine n'explique pas toujours la complication veineuse et celle-ci peut être due à d'autres facteurs, tels un taux excessif de thromboplastine, ou de fibrinogène, une dégradation trop retardée de la thrombine, une activité héparinique spontanée trop faible, une altération des plaquettes, d'autres éléments peut-être encore que nous continuons à ignorer Or, les anticoagulants n'influencent pas d'égale façon tous ces facteurs On comprend donc, qu'a priori déjà, certaines thromboses veineuses doivent résister aux traitements médicaux les mieux conduits.

3. *Les méthodes de laboratoire, grâce auxquelles nous suivons nos malades, menacés ou atteints de thrombose veineuse, sont également susceptibles de certaines critiques.* Aucune jusqu'ici ne nous donne la certitude absolue que tout danger est levé.

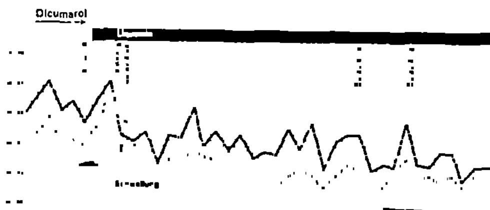


Abb. 2. Schwere tiefe Thrombose mit multiplen Embolien nach Geburt vor 1 Monat. Behandlung zunächst während 3 Wochen mit einem Dicumarolpräparat, dann mit Heparin, ohne Erfolg. Fieberabfall nach der ersten Butazolidininjektion (5 cm³). Nach Aufhören mit Butazolidin Fortdauer des Fiebers trotz Heparin. Nach 10 und 12 Tagen nochmals Butazolidin (5 cm³). Darauf bleibender Temperaturabfall und Genesung.

Traitement des thromboses par la Butazolidine. – 1. Courbes de température de malades souffrant de thromboses superficielles et profondes, traitées les unes à la butazolidine seule, les autres aux anticoagulants et à la butazolidine ensemble. En cas de thrombose aussi bien superficielle que profonde, les douleurs et la fièvre cèdent toujours 1 ou 2 heures déjà après l'injection de 5 cm³ de butazolidine; les malades ne doivent jamais garder le lit pour des thromboses superficielles et le quittent au bout de 1–2 jours en cas de thrombose profonde fébrile. Les anticoagulants ne sont pas nécessaires.

2. Bandage compressif. A côté du traitement à la butazolidine, il est très important d'appliquer un bandage compressif suffisant Les œdèmes doivent disparaître en 1 ou 2 jours, que la thrombose soit périphérique ou profonde.

The treatment of thrombosis with Butazolidin. – 1. Temperature curves of patients with deep and superficial thrombosis treated either with butazolidin alone or with butazolidin plus anticoagulants. In both types of affection, pain and fever regularly subside within 1–2 hours of the injection of 5 ml of butazolidin; patients with superficial thrombosis are thus not confined to bed, and those with deep, feverish thrombosis are able to get up within 1–2 days. Anticoagulants are unnecessary.

2. Pressure bandage An important supplement to butazolidin therapy is the application of a good pressure bandage. All œdema in deep and superficial thrombosis should disappear from beneath the bandage in 1–2 days

l'oblitération; le segment veineux correspondant est alors découvert en son milieu. Après hémostase provisoire de la veine principale et de ses affluents, une courte phlébotomie sur 2 à 3 cm permet d'extraire les caillots par pression sur les deux bouts, succion et, à la rigueur, à la pince. Une thrombectomie n'est complète que lorsque, aussi bien du bout proximal que du distal, le sang reflue en quantité normale. La veine peut ensuite être resuturée, puis un traitement anticoagulant énergique cherchera à éviter la récidive de la thrombose.

En pratiquant des thrombectomies dans les conditions ci-dessus énumérées deux cas se présentent:

1. Lorsqu'on intervient pour des embolies à répétition, les phénomènes locaux étant réduits au minimum (thrombose emboligène ou phlébothrombose), on retire en général un long caillot unique, lâchement fixé à la paroi et d'extraction très facile, que la veinographie préopératoire avait permis de prévoir en montrant un caillot flottant, tassé comme une mèche et ne remplissant pas complètement la lumière vasculaire.

2. Quand, au contraire, il s'agit d'une thrombophlébite, autrement dit d'une phlegmatia alba dolens ou thrombose adhésive, la veinographie préopératoire montre la suppression complète du segment bouché et à l'opération on retire des caillots par fragments, en morceaux plus ou moins adhérents suivant les doses d'héparine que le malade a reçues.

Voilà les techniques employées, que peuvent-elles donner?

Résultats personnels
obtenus par le traitement chirurgical des thromboses veineuses récentes

Négligeant complètement les phlébites variqueuses, dont le traitement n'est plus guère discuté à l'heure actuelle, nous avons réuni en vue de ce congrès les cas de thrombose veineuse aiguë, opérés dans notre service et pour lesquels nous possédons dès maintenant un recul d'au moins deux ans. Cette série comporte:

1. *Pour thrombose ilio-fémorale aiguë ont été opérés*	*39 malades qui ont subi.*
la ligature de la veine cave inférieure . .	4 fois
une phlébectomie . . .	13 fois
une thrombectomie . .	22 fois
2. *Pour phlébite bleue (phlébite avec artériospasme)*	*6 malades*
avec phlébectomie . .	6 fois
3. *Pour thrombophlébite du membre supérieur*	*12 malades qui ont subi*
une phlébectomie . .	8 fois
une thrombectomie . .	*4 fois*

Les résultats obtenus doivent être envisagés du double point de vue
des embolies postopératoires,
des séquelles tardives.

Embolies. – Sur ces 57 malades, dont la majorité fut opérée d'urgence, aucun n'a fait la moindre embolie après l'intervention. Et cependant, parmi les 39 malades, atteints de thrombose ilio-fémorale, la plupart avait déjà présenté avant l'opération une ou plusieurs petites embolies, alors que les autres paraissaient en imminence de la complication massive. Chez tous les thrombectomisés, nous avons retiré des caillots de 20 à 30 cm de longueur, voire davantage.

Entre nos mains, le traitement chirurgical des thromboses veineuses, graves et confirmées, s'est donc montré pleinement efficace contre le danger des embolies massives.

Certes, nous ne prétendons pas que sans intervention tous ces malades eussent fait des embolies graves, mais nous avons la conviction intime qu'un certain nombre d'entre eux doivent à l'opération d'être aujourd'hui en bonne santé. En tout cas, jamais nous n'avons eu jusqu'ici à regretter d'avoir, dans de semblables cas, complété le traitement médical

1. *On a, enfin, trop tendance à confondre hypercoagulabilité, état banal chez les opérés, avec*

que parfois un sang nettement hypocoagulable peut se cailler en masse à l'intérieur d'un vaisseau.

Pour toutes ces raisons, des malades continuent encore à mourir d'embolies, alors que d'autres voient leur thrombose veineuse entraîner à distance de pénibles séquelles, très gênantes. Si aujourd'hui nous vous parlons du traitement chirurgical des thromboses veineuses, ce n'est donc pas pour médire de la thérapeutique médicale, mais uniquement pour rechercher si, grâce à la chirurgie, certains de ses écueils ne peuvent être évités. Nous ne réclamons donc pour la chirurgie que les cas qui résistent à la thérapeutique anticoagulante.

Les indications du traitement chirurgical

En conséquence, nous estimons que la question d'intervenir pour une thrombose veineuse aiguë se pose essentiellement dans les deux conditions suivantes.

1. En présence d'un malade qui a déjà fait une ou plusieurs embolies prémonitoires et chez lequel on craint l'accident massif et fatal. A notre avis, un pareil patient doit être opéré pour le mettre à l'abri de tout danger. Chez lui, il s'agit de barrer, coûte que coûte, la route aux emboles.

2. On envisagera encore l'intervention chez les malades atteints de phlegmatia alba dolens, autrement dit de thrombophlébite, et chez lesquels, en dépit des anticoagulants, l'œdème tarde à rétrograder, voire même tend à s'aggraver. Si le danger d'embolie, tout en restant réel, est alors moindre que dans le cas précédent, de pareils malades sont avant tout exposés aux séquelles tardives.

Mais que peut le chirurgien pour ces deux sortes de malades?

Les méthodes chirurgicales

Les méthodes suivantes sont alors à notre disposition

a) *Les ligatures veineuses.* Notre expérience personnelle nous a montré que la majorité (60%) des phlébites postopératoires et postpuerpérales prennent leur origine soit dans la veine fémorale, soit dans l'iliaque soit encore dans les veines pelviennes. En d'autres termes, il s'agit le plus souvent de thromboses hautes. Dans ces conditions, la seule ligature efficace pour la prévention des embolies massives est celle qui porte sur la veine cave inférieure. A titre prophylactique, elle nous semble très exceptionnellement indiquée et devoir céder le pas à la thérapeutique médicale. Mais lorsque, devant un tableau d'embolies à répétition, on se déc

inférieure qu'il

de favoriser, pa

et de favoriser ainsi les séquelles tardives.

b) *La phlébectomie* est calquée sur l'artériectomie. Comme cette dernière, elle se propose d'agir en supprimant la totalité du segment vasculaire oblitéré. Son but dépasse donc celui de la ligature; comme elle, elle veut empêcher les embolies, mais en plus de cela elle cherche également à réduire les phénomènes locaux en supprimant la paroi veineuse malade, point de départ des réflexes veino-moteurs qui interviennent dans la pathogénie de l'œdème phlébitique. Il en est de même de.

c) *La thrombectomie* qui essaie de débarrasser la veine de ses thrombi; elle vise donc à rétablir la circulation veineuse dans son état normal. Voici comment, à cet effet, nous procédons à Strasbourg: une veinographie nous permet de localiser avec précision le siège de

Résultats obtenus chez les malades vus seulement au stade des séquelles postphlébitiques tardives. – On a pris l'habitude d'envisager trois sortes de complications majeures:

– les œdèmes résiduels,
– les scléroses cutanées,
– les ulcères postphlébitiques.

Eliminant tous les cas légers et moyens pour lesquels nous n'avons pratiqué que des traitements médicaux et des infiltrations du sympathique lombaire, nous envisagerons ici les résultats enregistrés chez 67 malades, atteints de séquelles graves, et dont 41 ont été revus trois ans au moins après le moment où nous les avons pris en traitement.

Chez ces malades il a été fait: *en cas d'œdème isolé* des phlébectomies segmentaires, le plus souvent associées à une sympathectomie de l'artère voisine. Ces interventions ont été pratiquées après étude veinographique et en emportant toute la partie de la veine malade. Le plus souvent, celle-ci n'était pas complètement obstruée, mais simplement épaissie par une forte endophlébite avec rétrécissement de sa lumière.

En cas de *sclérose cutanée prononcée*, nous nous sommes trouvés bien de combiner à la phlébectomie une sympathectomie lombaire.

En présence *d'ulcères*, il nous a semblé utile d'adjoindre à la phlébectomie sur la veine principale l'excision de la ou des veines sous-ulcéreuses, puis de compléter l'intervention vasculaire par de larges plasties cutanées soit en «cross leg» soit par le procédé de Lagrot.

Voici nos résultats

Opérés 67 cas		*Contrôlés après 3 ans et plus* 41 *cas*	
pour œdèmes	opérés 17	dont suivis 14	
pour sclerose	opérés 2	dont suivis 2	
pour ulcère	opérés 48	dont suivis 25	

	Œdèmes	Scleroses	Ulcères
Résultats parfaits	6	2	6
Récidives légères	3	–	14
Récidives graves	5	–	5

Cette analyse, qui n'est pas encore terminée, nous permet cependant dès maintenant de souligner, une fois de plus, combien apparaît difficile, pénible et en même temps décevant le traitement des séquelles post-phlébitiques tardives, lorsqu'elles ont atteint une certaine importance et surtout, si, négligeant les résultats précoces, on se soucie principalement des succès à longue distance. On s'aperçoit alors que, si nous sommes capables de guérir un certain nombre de ces malades, nos résultats, dans une proportion qui avoisine 50%, ne durent pas et que beaucoup de ces patients deviennent, hélas, des incurables.

Remarques pathogéniques S'il en est ainsi, c'est que la pathogénie de ces séquelles tardives n'est toujours pas entièrement éclaircie Certes, la stase, conséquence de l'insuffisance valvulaire, en est un facteur primordial, mais nous ne pensons pas qu'elle suffit, à elle seule, à tout expliquer.

Nous nous sommes donc livrés depuis quelques années à une étude approfondie de cette question Nous pouvons en résumer les principaux résultats comme suit·

1. Dans *l'œdème résiduel* interviennent à côté de la stase mécanique des réflexes à point de départ de la paroi veineuse altérée et peut-être aussi un facteur lymphatique.

2. Quant à *la sclérose cutanée*, nous avons toujours trouvé dans ces cas en dehors de la lésion de la veine principale des thromboses des petites veines dermiques. Nous pensons qu'en cours d'organisation de ces thromboses périphériques, l'inflammation gagne la périveine et de là le derme, d'où la rétraction cutanée.

par des mesures plus actives. Aussi nous croyons-nous en droit d'affirmer qu'il ne faut pas hésiter d'intervenir dans certaines thromboses veineuses, lorsque le danger d'une embolie fatale paraît imminent.

En agissant ainsi, on réduira encore les indications, déjà très rares, de *l'embolectomie pulmonaire*, dont les possibilités de réalisation, en dépit de quelques cas heureux, ont toujours été et demeureront toujours exceptionnelles. Personnellement l'un de nous a eu l'occasion d'en faire 4 avant l'ère de la thérapeutique anticoagulante. Les 4 fois il a pu mener, techniquement, l'opération à bonne fin, mais aucun des malades n'a définitivement survécu.

Certes, les progrès de la chirurgie intrathoracique doivent considérablement augmenter les chances de succès d'une pareille entreprise; il n'en reste pas moins vrai qu'il faut s'efforcer à limiter le plus possible l'occasion d'avoir à la tenter. Le traitement chirurgical des thromboses veineuses, conçu comme il a été dit, le permet.

Séquelles tardives des thromboses veineuses, opérées à la phase aiguë. – Nous les avons appréciées en les comparant à celles que présentent des malades traités médicalement par les anticoagulants auxquels nous avons toujours adjoint des infiltrations du sympathique lombaire selon la méthode de notre maître, le Professeur *Leriche*. Tous ces malades furent contrôlés de 2 à 6 ans après la thrombose. Nous les avons catalogués comme

– *résultat parfait*, lorsqu'il ne persistait aucune trace de la thrombose passée,
– *séquelles légères* en cas de persistance d'un œdème très modéré,
– *séquelles graves* lorsqu'il existait ou bien un œdème énorme, ou bien une sclérose cutanée, ou bien un ulcère post-phlébitique ou encore ces trois complications réunies.

Voici ce que donne l'analyse de nos résultats

1. *Thromboses aiguës traitées médicalement* 15 cas
   Résultats parfaits 9
   Séquelles légères 3
   Séquelles graves 3
2. *Thrombectomies* 22 cas, contrôlés 11 cas
   Résultats parfaits 6
   Séquelles légères 4
   Séquelles graves 1
3. *Phlébectomies* 13 cas, contrôlés 6 cas
   Résultats parfaits 3
   Séquelles légères 2
   Séquelles graves 1
4. *Ligature veine cave inférieure* 4 cas
   Résultats parfaits 0
   Séquelles légères 2
   Séquelles graves 2

Sans pouvoir être formels, tous nos malades n'ayant pas encore été recontrôlés, nous avons cependant l'impression bien nette que les thrombectomisés et les phlébectomisés présentent moins de séquelles tardives graves que les patients traités médicalement et que ceux ayant subi une ligature de la veine cave inférieure. Si l'on se rappelle que nous réservons au traitement chirurgical uniquement les plus sérieux de nos cas, ces résultats en acquièrent d'autant plus de valeur. Du point de vue des séquelles également, nous aurions donc actuellement tendance à plutôt élargir les indications du traitement chirurgical des thromboses veineuses qu'à les restreindre. De fait, les séquelles tardives, si elles ne présen-

[illegible] qu'elles constituent, par leur fréquence et leur ténacité, un véritable fléau social.

Qu'obtient-on par leur traitement ?

Summary. The efficiency of anticoagulant agents is beyond doubt and, therefore, they are the base for treatment in thrombosis. In cases resistent to anticoagulants it may be thought of surgical intervention, partly to avoid fatal embolism, partly to limit sequelæ. Thrombectomy or, if necessary, phlebectomy is preferred. None of the patients operated on in acute phase suffered from post-operative embolism. Apparently surgical treatment in high and severe thrombosis minimises sequelæ. Pathogenesis of the latter is not yet completely known and it is suggested, that further research on this problem should be done, considering above all the arterio-venous anastomosis. High percentage of recurrences occurs in surgical treatment of sequelæ.

Zusammenfassung. Die Wirksamkeit der Antikoagulantien steht außer Zweifel und bleibt deshalb die Grundlage fur die Behandlung der Venenthrombosen. Bei therapieresistenten Fällen darf man an einen chirurgischen Eingriff denken, sowohl um sich vor einer massiven Embolie zu schutzen als auch, um die Spätfolgen zu verringern. Bevorzugt wird die Thrombektomie oder, wenn notig, die Phlebektomie. Keiner der in der akuten Phase operierten Patienten erlitt postoperativ eine Embolie Es scheint, als ob die chirurgische Behandlung hochsitzender und schwerer Thrombosen die Spätfolgen verminderte. Die Pathogenese der letzteren ist noch nicht vollständig geklärt. Eine weitere Aufklarung in dieser Richtung mit besonderer Berucksichtigung der arteriovenosen Anastomosen ist wunschenswert. Die chirurgische Behandlung von Spätfolgen der Thrombosen ist noch mit zahlreichen Recidiven belastet.

Discussion

O. Lievain, Paris (France). Les thrombophlébites variqueuses oblitérantes méritent d'être individualisées dans l'immense chapitre des thromboses

Si les thromboses des veines variqueuses présentent des analogies capitales avec les thromboses profondes par la.

même qualité anatomo-pathologie du thrombus,
même réaction inflammatoire veineuse (veinite),
même reaction périveineuse (périveinite),
même faculté de propagation des phénomènes inflammatoires aux tissus de voisinage,

elles diffèrent par les manifestations cliniques, l'evolution, les complications, les sequelles et les exigences thérapeutiques.

Pendant huit ans, nous avons étudie tous ces éléments sur 192 malades que nous avons opérés à des stades variés depuis les premières heures de la thrombose variqueuse, et revus ultérieurement

Nos observations nous ont montré que

– les thrombophlébites variqueuses sont oblitérantes sur toute l'étendue de la veine pathologique
– la thrombose s'arrête à la hauteur où commence la veine saine
– le spasme de la veine sus-jacente au thrombus est constant dès les premiers instants de la thrombose. La veine spasmée moule le caillot, lui donnant à sa terminaison sa forme classique.
– il s'agit toujours de thrombophlebites dès les premières heures.
– lentement le caillot s'organise, se retracte et le spasme diminue, la veine décolle parfois quand le thrombus est bien consolidé (la phlebothrombose est ici postérieure à la thrombophlebite initiale).
– l'arrêt de la thrombose se fait toujours au niveau du passage trans-aponévrotique des veines perforantes Dans les premières heures, celles-ci sont spasmees, rétrécies de calibre puis se ferment, étranglées par la gangue scléreuse.
– les thrombophlébites variqueuses sont très rarement embolugènes.
– le traitement chirurgical que nous avons exposé dans notre communication, pratiqué d'emblée à la phase aiguë de la première thrombose variqueuse, assure la guerison mettant le membre inférieur à l'abri des séquelles
– dans les thrombophlebites variqueuses oblitérantes, la valeur «qualité» (veine-sang) et vitesse de propagation ascendante de la thrombose qui est lente et marque un temps d'arrêt important au niveau des perforantes, n'exige pas l'utilisation des anticoagulants.

3. Les *ulcères* s'accompagnent, eux aussi, d'altération des veines superficielles, mais cette fois ce ne sont pas les petites veines dermiques qui sont intéressées, mais les gros collecteurs sous-cutanés qui montrent régulièrement une forte endophlébite surtout en dessous de l'ulcère. C'est la *raison pour laquelle* nous associons leur extirpation à la phlébectomie sur la veine profonde.

4. Il y a plusieurs années déjà nous avons remarqué que le sang des veines efférentes de l'ulcère est anormalement riche en oxygène. Parfois il en renferme autant que le sang artériel, fait qui traduit sans aucun doute une anoxie tissulaire.

Nous en avons trouvé une preuve supplémentaire en prélevant au voisinage des ulcères de la peau dont nous avons étudié la consommation en oxygène grâce à l'appareil de Warburg. Elle consomme en moyenne 2 fois à 2½ fois autant que la peau normale, alors que la consommation d'une peau d'artéritique est considérablement réduite.

5. Ce sont ces faits qui nous ont amenés à rechercher au niveau des ulcères post-phlébitiques *des shunts* artério-veineux périphériques, susceptibles de détourner une partie du sang de sa traversée normale par le système capillaire. Par une étude sério-artériographique approfondie, nous sommes parvenus à les visualiser dans la majorité de nos cas et nous avons pu mettre en évidence des communications directes entre les artères et les veines périphériques court-circuitant les capillaires.

Ainsi donc, sans pouvoir donner dès à présent une explication complète et entièrement satisfaisante de la pathogénie des séquelles postphlébitiques et de leur caractère essentiellement récidivant, nous pouvons cependant affirmer qu'elle est infiniment plus complexe qu'il le paraissait a priori et que, en dehors de la stase et des modifications hémodynamiques qu'elle entraîne, des facteurs d'une autre nature jouent également un rôle important.

Fontaine, R., et *Redon, H* Rapport, 49e Congr. franç Chir Paris 1946. – *Fontaine, R*, *Mandel, P.*, et *Apprill, G.* J. int Chir 8, 778 (1948) – *Fontaine, R.*, dans Les Thromboses veineuses, par J. Roskam et R. Fontaine Masson, Paris 1950 – *Fontaine, R*, *Mandel, P*, *Amiot, A.*, *Riveaux, R*, *Buck, P.*, *Apprill, G.*, *Kim, M.*, et *Hubinont, J* Lyon chir. 46, 169 (1951). – *Fontaine, R.*, *Kayser, Ch.*, et *Riveaux, R.* Rev. Chir. (Paris) 1951, 337 – *Fontaine, R* Strasbourg méd. 1953.

Résumé. 1. Le traitement anticoagulant reste la base de la thérapeutique des thromboses veineuses. Son efficacité nous paraît hors de doute.

2. Mais certains cas lui résistent. On est en droit alors de songer à une action chirurgicale soit pour nous mettre à l'abri d'une embolie massive, soit pour limiter les séquelles tardives.

3. Parmi les méthodes chirurgicales à notre disposition, nous préférons les thrombectomies ou, à la rigueur, les phlébectomies aux ligatures qui exposent à l'aggravation du processus thrombosique en amont.

4. Aucun de nos malades, opérés à la phase aigue, n'a fait d'embolie après l'intervention qui, en ce qui concerne les thrombectomies, nous a toujours permis de retirer de très longs caillots. Un certain nombre d'embolies massives a donc pu être évité de cette manière.

5. Nous avons eu l'impression que le traitement chirurgical des thromboses hautes et graves minimise également les séquelles tardives.

6. La pathogénie de celles-ci n'est pas encore entièrement élucidée et mériterait d'être fouillée davantage, notamment par rapport au rôle que jouent les canaux de dérivation artério-veineuse.

7. Quant au traitement des séquelles post-phlébitiques tardives, il reste grevé de nombreuses récidives. Elles doivent nous inciter à rechercher une thérapeutique mieux appropriée.

Summary. The efficiency of anticoagulant agents is beyond doubt and, therefore, they are the base for treatment in thrombosis. In cases resistent to anti[illegible]agulants it may be thought of surgical intervention, partly to avoid [illegible] to limit sequelæ. Thrombectomy or, if necess[illegible] patients operated on in [illegible] surgical treatment in high [illegible] pathogenesis of the latter is not yet completely [illegible], that further research on this problem should be done, considering above all the arterio-venous anastomosis. High percentage of recurrences occurs in surgical treatment of sequelæ.

Zusammenfassung. Die Wirksamkeit der Antikoagulantien steht außer Zweifel und bleibt deshalb die Grundlage für die Behandlung der Venenthrombosen. Bei therapieresistenten Fällen darf man an einen chirurgischen Eingriff denken, sowohl um sich vor einer massiven Embolie zu schützen als auch, um die Spätfolgen zu verringern. Bevorzugt wird die Thrombektomie oder, wenn nötig, die Phlebektomie. Keiner der in der akuten Phase operierten Patienten erlitt postoperativ eine Embolie. Es scheint, als ob die chirurgische Behandlung hochsitzender und schwerer Thrombosen die Spätfolgen verminderte. Die Pathogenese der letzteren ist noch nicht vollständig geklärt. Eine weitere Aufklärung in dieser Richtung mit besonderer Berücksichtigung der arteriovenösen Anastomosen ist wünschenswert. Die chirurgische Behandlung von Spätfolgen der Thrombosen ist noch mit zahlreichen Recidiven belastet.

Discussion

O. Lievain, Paris (France). Les thrombophlébites variqueuses oblitérantes méritent d'être individualisées dans l'immense chapitre des thromboses.

Si les thromboses des veines variqueuses présentent des analogies capitales avec les thromboses profondes par la:

même qualité anatomo-pathologie du thrombus,
même réaction inflammatoire veineuse (veinite),
même réaction périveineuse (périveinite),
même faculté de propagation des phénomènes inflammatoires aux tissus de voisinage,

elles diffèrent par les manifestations cliniques, l'évolution, les complications, les séquelles et les exigences thérapeutiques.

Pendant huit ans, nous avons étudié tous ces éléments sur 192 malades que nous avons opérés à des stades variés depuis les premières heures de la thrombose variqueuse, et revus ultérieurement.

Nos observations nous ont montré que

– les thrombophlébites variqueuses sont oblitérantes sur toute l'étendue de la veine pathologique
– la thrombose s'arrête à la hauteur où commence la veine saine.
– le spasme de la veine sus-jacente au thrombus est constant dès les premiers instants de la thrombose. La veine spasmée moule le caillot, lui donnant à sa terminaison sa forme classique.
– il s'agit toujours de thrombophlébites dès les premières heures.
– lentement le caillot s'organise, se rétracte et le spasme diminue, la veine décolle parfois quand le thrombus est bien consolidé (la phlébothrombose est ici postérieure à la thrombophlébite initiale)
– l'arrêt de la thrombose se fait toujours au niveau du passage trans-aponévrotique des veines perforantes. Dans les premières heures, celles-ci sont spasmées, rétrécies de calibre puis se ferment, étranglées par la gangue scléreuse
– les thrombophlébites variqueuses sont très rarement emboligènes
– le traitement chirurgical que nous avons exposé dans notre communication, pratiqué d'emblée à la phase aiguë de la première thrombose variqueuse, assure la guérison mettant le membre inférieur à l'abri des séquelles.
– dans les thrombophlébites variqueuses oblitérantes, la valeur «qualité» (veine-sang) et vitesse de propagation ascendante de la thrombose qui est lente et marque un temps d'arrêt important au niveau des perforantes, n'exige pas l'utilisation des anticoagulants

Traitement chirurgical des thrombophlébites variqueuses oblitérantes

O. Liévain, Paris (France)

Les thrombophlébites variqueuses oblitérantes connues et observées par les médecins depuis la plus haute antiquité, tardivement baptisées correctement par une dénomination qui correspond à la réalité pathologique, méritent d'être individualisées et analysées dans un premier chapitre de ce que notre maître à tous, *René Leriche*, a appelé si heureusement la maladie *thromboembolique*.

La thrombose veineuse superficielle constitue la manifestation la plus simple, la plus élémentaire, et la plus accessible à la reconsidération de nos connaissances, étiopathogéniques et thérapeutiques.

Les thromboses des veines variqueuses présentent des analogies capitales avec les thromboses profondes:

- même qualité anatomo-pathologique du thrombus,
- même réaction inflammatoire veineuse (veinite),
- même réaction périveineuse (périveinite),
- même faculté de propagation des phénomènes inflammatoires aux tissus de voisinage.

Cependant les thromboses des veines variqueuses diffèrent des thromboses profondes par les manifestations cliniques, l'évolution, les complications, les séquelles et les exigences thérapeutiques

Le traitement chirurgical des thrombophlébites variqueuses oblitérantes a connu tantôt la vogue, tantôt l'oubli – en France, en Suisse, en Italie, en Allemagne, en Angleterre, etc.

Nous ne voulons donc pas être suspecté de vouloir vous le présenter comme une nouveauté.

Pratiqué d'emblée, à la phase aigue de la première thrombose variqueuse, le traitement chirurgical assure la guérison, mettant le membre inférieur à l'abri de pénibles séquelles. Nous le pratiquons

a) *En un temps d'emblée à la phase aigue* par

1. résection de la crosse de la saphène avec ses collatérales et
2. résection des veines variqueuses thrombosées avec ligature des perforantes.

b) *En deux temps* par

1. résection de la crosse avec ses collatérales, d'emblée à la phase aigue (ce geste, par la section du sympathique veineux, fait disparaître les douleurs et le syndrome «angoisse des phlébitiques» que présentent certains),
2. résection des veines variqueuses thrombosées, avec ligature des perforantes, quelques jours après l'accalmie des phénomènes inflammatoires périveineux (ce geste par l'ablation du contenu et du contenant évitera par son absence les propagations de voisinage, les rechutes et les séquelles).

Pendant huit années nous avons respecté avec persévérance cette règle chirurgicale, et nous avons revu nos 192 malades opérés à des stades différents.

Nos observations et nos recherches nous ont montré et confirmé que les thromboses des veines variqueuses sont *oblitérantes*. Elles sont oblitérantes sur toute l'étendue de la veine variqueuse pathologique et cette thrombose du contenu veineux s'arrête à la hauteur où commence la veine saine. Chose étonnante que nous avons constaté toujours, c'est le spasme de la veine sus-jacente au thrombus, spasme allant jusqu'à la fermeture de la lumière veineuse.

Spasmée, contractée de la sorte, la veine moule le caillot lui donnant à sa terminaison cette forme classique que nous connaissons tous.

Dans toutes nos interventions et surtout au cours des plus précoces, nous avons trouvé uniquement des *thrombophlébites*, sans propagation vers les troncs profonds: *l'arrêt de la thrombose se faisant toujours au niveau du passage transaponévrotique des veines perforantes*, rétrécies de calibre, spasmées d'abord, puis rétrécies ou fermées définitivement par une sorte de gangue scléreuse.

L'adhérence entre la paroi veineuse et le caillot est très intense dès les premières heures de la thrombose. Dans les stades tardifs, vus quelques jours après les premiers phénomènes de thrombophlébite, le thrombus s'organise, se consolide, se rétracte et le spasme saphénien se relâche.

Elles sont *rarement emboligènes*. Pourquoi? Par quelle participation hémodynamique et physio-biologique? Par quel mécanisme de la variation de la coagulabilité sanguine?

Un fait est certain, un rapport «temps» existe entre «la quantité – vitesse» du facteur anticoagulant soit libéré par l'organisme, soit administré à l'organisme, et la valeur de «qualité – vitesse» qui règle le thrombus et la propagation ascendante.

Nous pourrions schématiser cette équation pathologique par

$$T = \frac{t^1}{t^2}$$

Valeur T	«Temps de la maladie thromboembolique»		
Valeur t^1	quantité (anticoagulant)	————	vitesse (produit par l'organisme ou administré à l'organisme)
Valeur t^2	qualité (veine-sang)	————	vitesse (de propagation ascendante de la thrombose)

Tous les variqueux ne thrombosent pas leurs varices. Parfois les traumatismes aussi violents que les fractures de jambe chez les variqueux ne sont pas suivies de thromboses variqueuses.

Quand une thrombose variqueuse se produit, elle n'est ascendante dans son territoire saphénien que très lentement et par petit palier entre les collatérales sous-cutanées sans dépasser les limites des perforantes dont la crosse est la plus importante.

A cette présence thrombotique variqueuse avec progression lente, l'organisme réagit par les variations de la courbe de la coagulabilité sanguine

Les variations spontanées de la coagulabilité sanguine sont particulièrement faciles à étudier au cours des heures qui précèdent et pendant les 72 heures qui suivent un accouchement.

C'est pendant la phase de l'hypercoagulabilité sanguine de la parturiente que certains situent entre la 36e et 18e heure que nous avons vu apparaître à deux reprises des thromboses variqueuses Mais toutes les femmes variqueuses qui accouchent ne thrombosent pas leurs varices.

Nous voulons conclure en soulignant que le traitement chirurgical des thrombophlébites variqueuses oblitérantes pratiqué d'emblée à la phase aigue s'est montré d'une innocuité complète

Le rapport «quantité – vitesse» (anticoagulant) «qualité – vitesse» (propagation de la thrombose) nous a montré et la pratique confirme que l'utilisation des anticoagulants est superflue dans les thrombophlébites variqueuses.

Par ailleurs, la marche et la mobilisation ne sont pas contre-indiquées et suivant l'expression très heureuse de *Claude Olivier*, «le décubitus est la principale complication des phlébites variqueuses».

2. Resektion der varicosen thrombotischen Venen und Ligatur der perforierenden einige Tage nach dem *Abklingen der paravenosen Entzundungserscheinungen.*

Acht Jahre Chirurgie und Forschung haben uns gezeigt, daß die Thrombosen variköser Venen obliterieren, selten Embolien hervorrufen und immer Thrombophlebitiden machen, die sich ohne Fortschreiten gegen den Stamm entwickeln. Der Halt geschieht beim aponeurotischen Übergang der perforierenden Venen Die Praxis hat gezeigt, daß Antikoagulantien nutzlos sind. Nicht-resezierte varicose Thrombosen entwickeln durch Schädigung des benachbarten Gewebes langsam schmerzhafte Folgeerscheinungen, die in einer *nächsten Arbeit behandelt werden sollen.*

Indications opératoires dans le cœur pulmonaire aigu par embolie pulmonaire

A. Tournaire, P Marion, M. Tartulier et F Deyrieux

Hôpital Saint-Joseph, Lyon (France) – Service de cardiologie Dr A. Tournaire

A côté des embolies pulmonaires mortelles en quelques minutes et qui ne laissent place, aujourd'hui encore, qu'à une chirurgie du désespoir, il est des embolies également mortelles, mais seulement dans un délai de plusieurs heures, parfois de quelques jours.

Or, actuellement, on peut identifier l'embolie pulmonaire sans grand risque d'erreur, on peut également apprécier sa gravité et la menace qu'elle fait peser sur le patient. En effet, la séméiologie de l'embolie pulmonaire, longtemps limitée a des données cliniques, s'est enrichie grâce à l'apport de l'électrocardiographie et même de la radiographie Nous employons le terme de «Cœur Pulmonaire Aigu» (C.P A), bien qu'il soit encore peu familier à certains chirurgiens. Individualise par *Mac Ginn* et *White* en 1935 (8), le C P A est l'expression clinique d'une variété d'embolie pulmonaire sevère provoquant hypertension artérielle pulmonaire et dilatation des cavités droites du cœur Accompagné d'altérations electrocardiographiques caractéristiques, il represente environ 40 à 50% des embolies pulmonaires *Ce pourcentage approximatif deviendra valable quand les archives hospitalières grouperont* les données cliniques et électrocardiographiques immediatement recueillies chaque fois qu'un syndrome embolique sera évident, suspecté ou vérifié.

Nous envisagerons uniquement le cas du C P.A survenant chez un patient au cœur antérieurement sain Il affecte des opérés, des accouchées, des malades dont la condition favorise la phlébothrombose des membres inférieurs immobilisation plâtrée, infections urogénitales ou pelviennes

Rappel séméiologique

Une investigation complète réalisée dès les premières manifestations de l'embolie pulmonaire permet *non seulement un diagnostic précis, mais un contrôle* de l'évolution qui peut, au moment de la décision operatoire, apporter des arguments de valeur

Brutale ou rapidement progressive, la scène embolique revêt une allure dramatique La *polypnée angoissante ou douloureuse* avec sensation de mort imminente est le signe majeur. La douleur est inconstante syndrome anginiforme ou point de côté de l'infarctus pulmonaire qui fera ultérieurement sa preuve par une hémoptysie. *L'état de choc* est plus ou moins marqué La *tachycardie* est constante, habituellement régulière. L'auscultation révèle parfois un frottement pericardique ou un souffle systolique parasternal gauche. La *chute de la tension artérielle* est immédiate. La *fièvre* préexiste, apparaît ou s'accentue le soir ou le lendemain de l'embolie. *L'augmentation de la pression veineuse* objectivée par la *tension des jugulaires et mesurée* au manomètre de Claude est un signe precoce de grande valeur dont le caractère insolite au cours d'un collapsus évoque la surcharge du cœur droit.

L'examen clinique doit être complété par l'*électrocardiogramme.* La phase initiale du C.P.A. a toujours une traduction électrocardiographique particulière: rarement bloc de branche droite, habituellement *schéma de Mac Ginn* et *White*: ondes S 1–Q 3, inversion de T 3, aplatissement ou diphasisme —+ de T 2, éventuellement de T 1, déplacement vers la gauche de la zone transitionnelle (onde S en V 5, V 6), souvent mais non toujours segment ST légèrement surdénivelé en précordiales droites, ...rfois onde T aplatie ou diphasique —+ de V 1 ... de suivre l'évolution du tracé électrique; elle

La radiographique thoracique mérite d'être largement utilisée. Il ne s'agit pas de découvrir l'image ... précier le retentisse- ... n de l'artère pulmo- ... altération à son niveau du contour d'une branche maîtresse qui brusquement s'ampute en regard d'une zone d'hyperclarté pulmonaire (signe de Westermark). Inconstants et difficiles à identifier (mauvaise qualité des clichés pris en frontale chez des patients alités; dimensions de l'aire cardiaque peu modifiées par la dilatation du cœur droit) de tels aspects radiologiques s'observent habituellement dans les formes graves de C.P.A. Néanmoins, réalisée précocement et renouvelée, la radiographie thoracique peut confirmer le diagnostic, préciser le siège de l'embolie et, quand elle révèle une ischémie pulmonaire importante, extensive, revêtir une signification pronostique sévère

Diagnostic différentiel

Grâce à une meilleure connaissance clinique du C.P.A., grâce à l'investigation électrocardiographique et radiologique, il est exceptionnel qu'on ait à discuter une atélectasie pulmonaire, un pneumothorax spontané, un collapsus post-opératoire. Le diagnostic différentiel ne se pose réellement qu'avec l'infarctus du myocarde. Certains symptômes sont communs aux deux affections: douleur constrictive thoracique, état de choc, chute de la tension artérielle, fièvre, parfois frottement péricardique. Cependant, tandis que dans l'infarctus myocardique la douleur est au premier plan, précède la chute tensionnelle et l'élévation thermique, dans le C.P.A. dyspnée, tachycardie, chute tensionnelle, fièvre, s'installent d'emblée. Le diagnostic électrocardiographique se pose avec l'infarctus postéro-inférieur. Mais celui-ci produit une onde Q 3 et QVF large, supérieure à 0,04 sec., crochetée, profonde et s'accompagne parfois de signes indirects en dérivations précordiales droites. L'infarctus antéro-postérieur ou septal profond est caractérisé par des signes d'infarctus inférieur en dérivations périphériques et des signes d'infarctus antérieur en dérivations précordiales. Il rappelle les altérations électrocardiographiques du C.P.A. Cependant, il s'accompagne de V 1 à V 3 d'un complexe QS (onde de nécrose) et l'inversion de T s'accentue de V 1 à V 4

Evolution

Discuter l'indication opératoire dans le cœur pulmonaire aigu suppose une connaissance exacte des modalités évolutives de cette variété d'embolie. Nous éliminerons l'évolution prolongée réalisant le «Cœur Pulmonaire Chronique d'origine embolique» (5-14): une embolie pulmonaire, qu'elle récidive ou amorce une thrombose extensive, peut engendrer en quelques semaines ou quelques mois une insuffisance ventriculaire droite habituellement irréductible. Il est possible que cette forme particulière d'embolie bénéficie de l'intervention chirurgicale. Elle est exceptionnelle et ne retiendra pas notre attention. En règle, l'évolution du C.P.A. est rapide, elle se fait vers la guérison ou la mort.

L'évolution favorable est fréquente (50-70% des cas). Les 24 à 48 premières heures sont critiques. Favorisée par le traitement anticoagulant, neuro-végétatif et l'inhalation d'oxygène, l'amélioration se dessine assez rapidement. les signes fonctionnels s'amendent, la tension artérielle se relève, la pression veineuse revient à son taux normal, mais pendant quelques jours encore la manœuvre de Plesh demeure positive. La dilatation du cœur droit et du système artériel pulmonaire éventuellement révélée par la radiographie régresse;

le schéma de *Mac Ginn* et *White* s'atténue (il n'est pas rare qu'il disparaisse en 24 heures, parfois moins), la traduction électrique de l'ischémie ventriculaire droite se précise et s'accentue en précordiales droites; ce stigmate n'est pas un signe d'aggravation: il figure *isolément* sur le tracé électrique enregistré plusieurs jours après l'embolie pulmonaire; il s'atténue en quelques jours, semaines ou mois.

30 à 50% des patients atteints de cœur pulmonaire aigu sont voués à la mort dans un délai de quelques minutes à quelques jours. La mort subite telle qu'on la rencontre dans l'angine de poitrine est rare. Généralement, le drame se joue en 10 à 30 minutes. Sauf exception l'embolectomie, pourtant souhaitable, est alors habituellement impossible. Seule une équipe médico-chirurgicale parfaitement entraînée peut accepter la charge d'un acte chirurgical désespéré. *Crafoord* (1) est intervenu 22 fois et 4 fois le malade a survécu; un des patients est mort sept jours plus tard d'une médiastinite infectieuse. Une organisation méthodique permet de confirmer le diagnostic par un contrôle électrocardiographique, si possible radiologique, d'instituer sans retard un traitement neuro-végétatif, une intubation trachéale avec oxygénothérapie contrôlée qui luttera contre l'anoxie et préludera à l'intervention (travaux expérimentaux de *P. Marion*, *Tartulier* et *Déleuze*).

La mort n'est pas toujours aussi rapide. Elle peut survenir plusieurs heures après l'embolie. Dans notre statistique, la survie est de 6 à 24 heures (5 cas dont 4 vérifiés), de 6 jours (1 cas non vérifié). On ne doit plus laisser mourir de tels malades sans prendre le risque d'une intervention. Cependant que sont

giques, cliniques et paracliniques. S'il est vrai, comme l'a écrit *Meyer* (9), qu'il faut sentir la nécessité de l'intervention, il faut aussi tout mettre en œuvre pour la justifier Il convient donc de préciser les symptômes cliniques, électrocardiographiques et radiologiques qui, dans les formes mortelles, mais compatibles avec une survie de plusieurs heures, témoignent d'une aggravation progressive indifférente au traitement médical.

La dyspnée persiste, l'angoisse augmente, la tension artérielle demeure basse, les signes d'insuffi-

reflètent la dilatation permanente ou progressive du cœur droit. Enfin, les données radiographiques apportent leur témoignage augmentation de l'aire cardiaque, distension et opacité accrue d'une branche artérielle pulmonaire dont les contours sont abrupts, image d'ischémie pulmonaire totale, extension de cette ischémie au poumon opposé (observation personnelle d'une malade morte 20 heures après l'embolie).

Nous abordons maintenant le fond du problème. Un patient présente une embolie pulmonaire authentifiée par l'ensemble des signes cliniques et paracliniques que nous avons rappelés. Malgré le traitement médical, son état s'aggrave, faisant redouter une issue fatale. Il semble logique d'intervenir. Est-on sûr de découvrir l'embole intraartériel pulmonaire qu'on suspecte, et si cet embole existe, peut-on espérer une intervention sans histoire?

Si une majorité d'auteurs américains estime que le C.P A. est l'expression d'une embolie massive du tronc ou des branches de l'artère pulmonaire, certains auteurs français pensent qu'une scène embolique grave peut se manifester sans qu'il y ait oblitération du tronc ou des branches de l'artère pulmonaire.

Nul ne conteste la participation du système neuro-végétatif à la scène embolique. En

fugace, de la tension artérielle pulmonaire (*Denolin* [2]).

Notre expérience personnelle (5 cas comportant examens clinique, électrocardiographique et anatomique), révèle dans tous les cas mortels une embolie massive. Dans trois cas, avec survie variable, de 20 minutes, 20 heures, 24 heures, il existe une oblitération du tronc ou des deux branches de l'artère pulmonaire et dans deux cas, avec survie de 6 heures et 20 heures, il existe une oblitération d'une seule branche et de ses collatérales. Nous pensons que chez l'homme, une scène grave d'embolie pulmonaire réfractaire au traitement médical ressortit généralement à une embolie pulmonaire massive. Mais ce n'est pas une règle absolue et il est possible que le chirurgien trouve libres le tronc et les branches de l'artère pulmonaire. Ce fait doit-il le retenir au moment de décider l'intervention ? Nous ne le pensons pas et nous croyons avec *Leriche* (6) que «grâce au développement de la chirurgie cardio-aortique et des opérations sur les pédicules pulmonaires, l'embolectomie pour un chirurgien thoracique rentre dans le cadre des opérations à entreprendre sans arrière-pensée s'il a quelque tempérament» (7).

Cinq fois, nous avons assisté à la mort par embolie pulmonaire et trouvé à l'autopsie un embole qui aurait pu être extirpé. Aussi avons-nous décidé, chez un patient dont l'état s'aggravait 40 heures après le début de l'embolie, de recourir à l'intervention (16). Nous n'avons pas trouvé d'embolie massive. Il existait probablement un caillot grêle, non tassé, bloquant, sous l'influence du spasme surajouté la circulation dans la branche gauche de

[illegible] extrémité distale a pro-

[illegible], observé dans le décours

de l'intervention. En tout cas, le morcellement du caillot a permis en fin d'intervention.

[illegible]

constituent l'ultime écueil. Elles sont parfois insurmontables: on connaît les emboles bloqués dans l'oreillette droite ou les cordages tricuspidiens (observation de *Santy* [11]), les emboles éclatés, moulés dans de multiples artérioles pulmonaires, les caillots friables et flottants, insaisissables

Conclusions

Le problème de l'indication opératoire dans l'embolie pulmonaire reste semé d'embûches. Il ne peut être résolu définitivement. Nous proposons une attitude méthodique – la décision opératoire est valable quand le tableau clinique s'aggrave dans les heures qui suivent l'embolie malgré le traitement neuro-végétatif et anticoagulant L'apparition de signes d'insuffisance aigue du cœur droit, la persistance ou l'aggravation des altérations électriques, la localisation de l'embole révélée sur la radiographie thoracique par la distension ou l'amputation d'une artère pulmonaire, l'ischémie totale d'un poumon («Immense progrès», écrit *R. Leriche*, «qui évite l'angoisse de l'erreur qui a paralysé tant d'opérateurs dans le passé») légitiment l'intervention. Il semble que l'embolie massive soit habituelle. Quand elle n'est que partielle, l'intervention facilitée par les progrès de la chirurgie thoracique peut s'opposer en le morcelant au tassement du thrombus long et grêle généralement en cause.

1. *Crafoord, Cl*, et *Benichoux, R.* Rev. méd. Nancy 1952, 523. – 2. *Denolin, H*, *de Coster, A.*, *Dumont, A.*, et *Cantineaux-Duwaerts, S.* Acta cardiol (Brux.) 7, 261 (1952) – 3. *Donzelot, E.*, et *Laham, J.* Enc. méd. chir. 10, 11312 (1951); *Laham, J*, et *Gerbaux, A.* Arch. Mal. Cœur 4, 328 (1951). – 4. *Faure, R.* Thèse, Lyon 1952. – 5. *Lenègre, J.*, et *Gerbaux, A.* Arch. Mal. Cœur 4, 289 (1952). *Lenègre, J.* Conséquences circulatoires et cardiaques des embolies pulmonaires. Acquisitions méd. récentes. Flammarion édit., Paris 1951 – 6. *Leriche, R* Les embolies de l'artère pulmonaire et des artères des membres. Masson, Paris 1947. – 7. *Leriche, R.* Mém. Acad. Chir. (Paris) 79, 239 (1953). – 8. *MacGinn, S.*, et *White, P. D.* J. Amer. med. Ass. 104, 1473 (1935). – 9. *Meyer, W.*: Surg. Gynec

Obstet. 50, 891 (1930) – 10. *Ochsner, de Bakey, de Camp, et de Rocha:* Ann. Surg 134, 405 (1951). – 11. *Santy, P., Guillemin, G., et Marion, P.:* Lyon méd. 4, 84 (1953). – 12. *Tartulier, M., Tourniaire, A., Deyrieux, F., et Favre, R.:* Arch. Mal. Cœur 2, 121 (1952). – 13. *Tourniaire, A., Tartulier, M., et Lyonnet, J.* Presse méd. 52, 1768 (1951). – 14. *Tourniaire, A., Tartulier, M., et Deyrieux, F.:* Arch. Mal. Cœur 5, 448 (1952). – 15. *Tourniaire, A., Tartulier, M., Deyrieux, F., et Favre, R.,* J. Méd. Lyon 1952, 483. – 16. *Tourniaire, A., Marion, P., Verrière, P., Tartulier, M., et Mlle Grégoire* Presse méd 74, 1578 (1952). – 18. *Westermark, N.* Acta radiol. (Stockh.) 19, 357 (1938).

On trouvera une iconographie détaillée dans: Sem. Hôp. Paris 42, 2647 (1954).

Résumé. Certains patients succombent à une embolie pulmonaire que l'intervention pourrait peut-être sauver. A côté des embolies mortelles en quelques minutes et qui ne laissent place, aujourd'hui encore, qu'à une chirurgie du désespoir, il est des embolies *également mortelles, mais seulement dans un délai de plusieurs heures,* parfois de quelques jours. Nous proposons pour celles-ci une attitude méthodique: la décision opératoire est valable quand le tableau clinique s'aggrave dans les heures qui suivent l'embolie malgré le traitement neuro-végétatif et anticoagulant. L'apparition de signes d'insuffisance aiguë du cœur droit, la persistance ou l'aggravation des altérations électriques, la localisation de l'embolie révélée sur la radiographie thoracique par la distension ou l'amputation d'une artère pulmonaire, l'ischémie totale d'un poumon légitiment l'intervention.

Summary. Certain patients succumb to pulmonary embolism, in which cases surgical intervention could have probably helped out. There are immediately fatal embolisms, progressing in a few minutes, giving room nowadays only for a desperate intervention; beside these cases there are other ones taking their fatal course within hours or even days. For these we suggest a methodical procedure. A surgical intervention is authorized if the clinical state is getting worse during the hours following the embolism, in spite of neurovegetative and anticoagulant therapy. Symptoms of acute insufficiency of the right ventricle, persistence or aggravation of electric alterations in the electrocardiogram or revelation of the embolus by X-ray (total ischæmia of a lung) legitimate surgical treatment.

Zusammenfassung. Oft sterben Patienten an Lungenembolie, die durch einen Eingriff hätten gerettet werden können. Abgesehen von Embolien, die in wenigen Minuten tödlich verlaufen und bei denen auch heute nur eine Verzweiflungsoperation in Frage kommt, gibt es auch Fälle, die erst im Verlauf von mehreren Stunden, ja sogar Tagen tödlich verlaufen. Für diese schlagen wir ein *systematisches Vorgehen vor. Ein operativer Eingriff* ist berechtigt, wenn das klinische Bild sich in den der Embolie folgenden Stunden trotz Verabreichung auf das vegetative Nervensystem wirkender Pharmaka und von Antikoagulantien verschlechtert. Ein Eingriff ist gerechtfertigt beim Auftreten von Zeichen akuter Rechtsinsuffizienz, beim Weiterbestehen oder bei der Verschlechterung von elektrokardiographischen Veränderungen und durch die Lokalisierung des Embolus im Röntgenbild (totale Ischämie einer Lunge).

L'embolectomie pulmonaire

(Film)

P. Marion, Lyon (France)

Résumé. Ire Partie: Exposé des techniques expérimentales d'embolectomie, en particuli une technique spéciale employée par l'auteur pour obtenir de longs caillots friables. Etuc des conséquences physiopathologiques de l'embolie. Exposé des aspects anatomopathok giques· les emboles longs pelotonnés; les emboles friables éclatés.
2e Partie· Etude des modalités techniques de l'opération de Trendelenburg· voie direct tronculaire, voie ventriculaire droite, voie pulmonaire gauche rétrograde. Présentatio d'un malade guéri par embolectomie pulmonaire rétrograde.

Summary. 1st Part· Various experimental techniques for embolectomia are demonstratec especially the one of the author allowing to obtain long friable clots. Study of the physic pathological consequences and of the pathologic anatomy of embolism.
2nd Part· Trendelenburg's operation and its variations.

Zusammenfassung. 1. Teil: Die verschiedenen experimentellen Embolektomietechniker insbesondere diejenige des Autors, werden gezeigt Zugleich werden Angaben uber di physiopathologischen Folgen und die Anatomopathologie der Embolie gemacht.
2. Teil: Die verschiedenen Varianten der Trendelenburgschen Operation.

Technique of Lumbar Sympathectomy as Employed in the Treatment of Some Cases of Thrombophlebitis

(Film)

L. Madden, New York (U.S.A.)

Zusammenfassung. Die Technik der lumbalen Sympathektomie zur Behandlung dei Thrombophlebitis.

Résumé. La technique de la sympathectomie lombaire pour le traitement de la thrombophlébite.

Thrombosis of the Ano-Rectal Tract and its Treatment

G. B. E. Simonetti

Gabinetto Proctologico, Milan (Italia) – Director: Dr. G. B. E. Simonetti

Anatomical data and classification

The venous ano-rectal drainage occurs mainly by two venous plexus.

The ***plexus hæmorrhoidalis superior***, internus submucosus, having an upwards direction, is formed by veins starting at the level of the valvulæ semilunares Morgagni within the submucosa, running along the columnæ rectales Morgagni, reaching the middle of the rectum where they sink into the tunica muscularis, and then assembling in the submucosa, to form the v. hæmorrhoidalis superior, a branch of the v. mesenterica inferior (*portal circulation*).

The ***plexus hæmorrhoidalis inferior***, externus subcutaneus, having a transverse direction, originates from small vessels situated under the valvulæ semilunares Morgagni, which join the veins of the anal margin forming a circular trunk, and then by supra-, infra- and transsphincteric anastomosis, connecting to the v. hæmorrhoidalis inferior, and hence to the v. pudenda interna, a branch of the v. hypogastrica (*caval circulation*).

G. B. Morgagni (13), in his "Adversaria Anatomica" which was written more than two centuries ago, was the first to describe the ano-rectal area and his observations of clinical anatomy are still generally accepted. Nothing seems to be more suitable than to adopt that line connecting two systems of venous circulation, to distinguish the forms of thrombosis occurring in proctological practice in relation to their site

In the diagram (fig. 1) showing the results of rectal examinations, the middle (irregular) circle represents the pectinate line. Thromboses may, therefore, be classified here in relation to their site, i.e.: *external, below the above mentioned line as far as the external circle* (junctio muco-cutanea) and further on, the simple internal ones, above (zona columnaris)

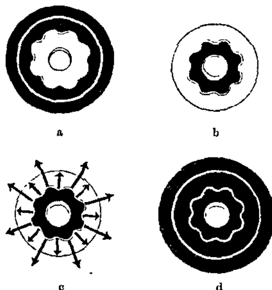


Fig 1. a) External, b) internal, c) internal complicated, and d) internal-external thrombosis.

(b), while the limits of the prolapsing ones are marked by arrows (c), and the internal-external, above and below (d).

Statistical data. The author's own statistical data include 1350 cases of external anal thrombosis, including those defined by some authors as simple anal hæmatoma, 45 miliary external thrombosis, 39 simple internal thrombosis, 150 complicated internal thrombosis and internal-external thrombosis. The observations of *crypto-thrombotic forms* with no apparent symptomatology, which probably occur more frequently than is realized, are not included in this work.

External thrombotic variety
(below the pectinate line)

My studies on the clinical-histological picture of thrombosis now in progress and enhanced by the co-operation of the anatomist *N. Orlandi* up to the present do not allow any conclusions to be drawn. However, it is possible to report the impression that this form, also erroneously called external thrombotic hæmorrhoid (7, 8) 1. chiefly consists of a blood clot within a vein which, following rupture, may cause a collection of blood within the underlying connective tissue (secondary hæmatoma), 2. may show histological signs of inflammatory infiltrations, such findings, however, not being the rule, 3. may consist of a perianal hæmatoma caused by the mere rupture of a vein, with no signs of thrombosis (primary hæmatoma), prevalent however, neither as frequently nor as exclusively as suggested by some authors (*Miles* et al. [11]). The treatment by simple incision and evacuation of the clot which I have been using for several years, is followed fairly frequently (15% of 1100 cases in my own series [16]) by some complications, and that is why I have worked out the following technique which has yielded satisfactory results

1. .
the n
a clai
mass
dressing. Healing of the wound within 8–10 days

If, instead of a single clot, there are several small ones scattered in the connective tissue: excision of a cutaneous flap of an elliptical shape, as well as of the area containing the clots, in one single block, by means of monopolar diathermic bistoury. Flat dressing. Healing within 15–20 days.

A form which is more rarely observed is *the external thrombosis of the miliary type.* It consists of a number of small clots, hardly visible underneath the skin, more or less œdematous and accompanied by much less individual discomfort than in the previous form. Excision is not easy, I prefer to resort to a local aqueous infiltration of procaine followed, when necessary, by a monopolar coagulation in situ. The latter is compulsory when the varicosities are on the commissures, since their spontaneous opening might cause small fissures.

Internal thrombotic variety
(above the pectinate line)

The simple internal thrombosis like the form described above is rarely observed in proctological practice, probably because of the slight subjective discomfort. It consists of the formation of multiple clots having an oval or elongated shape, which can be endoscopically observed in the zona columnaris. Usually it affects people who have never suffered from obvious hæmorrhoidal trouble before. When the piles are small some local infiltration of procaine in an aqueous solution is sufficient to stop the feeling of stricture which is the main symptom. If the clots can be felt easily by digital palpation, they may be cut through the proctoscope and evacuated, followed by a monopolar coagulation.

The complicated internal thrombosis. This form of thrombosis generally occurs in persons affected by 2nd and 3rd degree hæmorrhoids. It is frequently accompanied by an irreducible prolapsus and œdema of the skin and the mucosa. Histology shows thrombosis of the enlarged vessels more or less occluded by inflammatory infiltration (strangulated hæmorrhoids). The method of treatment which I use (15, 16, 17) differs from the usual methods and has been improved by a number of modifications which I began in 1942. At first, the most protruding piles are removed in order to favour the natural healing process, and then, after good results have been obtained, the whole of the hæmorrhoidal mass. Treatment consists of the diathermic excision of the thrombosed veins by means of a diathermic snare and a clamp in the place of a negative electrode. In the case of classical bilateral forms treatment is started from the right anterior mass, followed by the left lateral and finally by the right posterior.

Internal-external thrombotic variety
(above and below the pectinate line)

This is the most impressive form of hæmorrhoidal pathology occurring suddenly as a complication of neglected hæmorrhoids. It includes the previous form, however, with spreading of the thrombotic process to the cutaneous ring. Histologically it manifests widespread thrombi with inflammatory perivascular and connective submucous and subcutaneous infiltrations. The treatment which I am using consists of the diathermic excision of the thrombosed veins together with the cutaneous flaps.

In the unilateral forms, following local anæsthesia, the diathermic snare is applied with clamps also acting as an indifferent electrode The whole of the œdematous and prolapsing area is then resected. Flat dressing. Healing of the wound takes place within 3–4 weeks. In bilateral forms, in order to avoid any postoperative stricture, it is not advisable to remove the whole of the muco-cutaneous ring as in the case of diathermic resection of the simple hæmorrhoidal prolapsus according to the technique recommended by *Henry* and myself (7, 8). When the hæmorrhoidal mass is covered by the œdematous cutaneous ring, it is revealed by manual traction and the area to be excised is outlined. Excision is then carried out by a single cut of the cutaneous flap and the hæmorrhoids on one side. The mass on the other side is spontaneously reduced and is cut after exposure. The operation is completed. Flat dressing, healing within 3–4 weeks. The patient is relieved immediately, the postoperative course is not too painful and does not require morphine The treatment can be carried out ambulatorily provided the operator is very skilled.

Discussion and conclusion

[6]), or of an inflammatory nature (*Morgan* [12], *Smith* [19], *R. Bensaude* [5], *Bacon* [3] et al.), several authors refrain from operating immediately and postpone the operation for several weeks until the œdema has subsided. This, however, compels the patient to undergo prolonged treatment. Other authors are decidedly in favour of immediate intervention (*Lockart-Mummary* [9], *Yeomans* [24], *Swinford* [21], *Spiesman* [20] et al.). It is my opinion that the techniques resorted have a vital importance in causing contrasting criteria for

. The common operation of

se of the important contri-

requires a careful dissection

…ad of possible …, which, being defined as a "barbaric proceeding" (*Allingham* [1]), is rarely used nowadays in the normal operative technique proved to be free from infection and secondary hæmorrhages (*Anderson* [2] et al.). On the other hand, the sympathicolytic therapy by infiltrations of aqueous procaine by means of endarterial injection (*Tournay* [23]), or by lumbar infiltration (*Bensaude* [4], *Thaly* [22] et al.), or in situ as used by myself, is effective against congestion and pain only when used early enough, but it has no effect on the actual thrombosis.

To conclude I think that diathermic excision recommended by me, which regularly yields favourable subjective and objective immediate and remote results, also confirmed by other colleagues, is free from infection and any complications, provided it is properly performed. It may be considered a valuable modern substitute for the technique of the clamp and cautery, and it is the most suitable weapon to rid the patient at once of thrombotic complications and of the hæmorrhoids.

1. *Allingham, W.*. Coll. Papers of St. Mark's Hospital, London 1935, 85 (1893). – 2. *Anderson, H. G.*: Coll. Papers of St. Mark's Hospital, London 1935, 103 (1909). – 3. *Bacon, H. E.* Anus, Rectum, Sigmoid, Colon. Philadelphia 1941, p. 477 – 4 *Bensaude, A., et al.*: Arch. Mal App. dig. 40, 3 (1951). – 5. *Bensaude, R*: Maladies de l'intestin IV, p. 96. Paris 1939. – 6. *Gabriel, W. B.* The principles and practice of rectal Surgery. London 1948, p 74. – 7 *Henry, R. B.*, and *Simonetti, G. B. E.* Proctologia. Milano 1952, p. 55 and 74. – 8. *Henry, R. B*, and *Simonetti, G. B. E.* Manuel pratique de Proctologie. Paris 1954, p. 52 and 287. – 9. *Lockart-Mummery, J. P.* Diseases of the rectum and colon. London 1923, p. 186 – 10. *Manheim, S. D.* Proctology. New York 1943, p. 59. – 11 *Miles, E.*: Rectal Surgery. London 1944, p. 151. – 12. *Morgan, C N.* Brit. med J. 1939/I, 399 and 459. – 13. *Morgagni, G. B.* Adversaria Anatomica Omnia. Lugduni Batavorum 1741, p. 109. – 14. *Simonetti, G. B. E*: Comm. 3rd Meet. eur Soc. Gastroenterology. Bologna 1952, p. 193. – 15. *Simonetti, G. B E.*: Gaz. méd. France Suppl. 60, 25 and 29 (1952). – 16. *Simonetti, G. B. E.*. Bull. Soc. franç. Phlébol. 4, 154 (1953) – 17 *Simonetti, G. B E.* Bull. Soc franç. Phlébol 1, 4 (1954). – 18. *Simonetti, G. B E*: Proc. roy. Soc. Med. 47, 517 (1954) – 19 *Smith, F C* Proctology for the general practitioner. Philadelphia 1948, p. 214. – 20. *Spiesman, G. M.* Essentials of Clinical Proctology. London 1946, p. 110. – 21. *Swinford, E.*. Diseases of the Rectum, Anus and Sigmoid London 1908, p. 98. – 22. *Thaly, H*, and *Schops* Arch. Mal. App. dig 42, 1 (1953). – 23. *Tournay, R.*, and *Lardy, G.* Bull. Soc. franç. Phlébol. 4, 149 (1951). – 24 *Yeomans* Proctology. New York 1929, p. 154.

Summary. Thrombosis in the ano-rectal tract usually occurs in three forms. external, internal (simple or complicated), and internal-external

The external form is the most frequently observed (anal hæmatoma, thrombus) According to the author's experience (1350 cases) its most suitable treatment is the excision of the clot together with the thrombosed veins by means of the diathermic cut.

The simple internal form, less frequently observed, is treated by local aqueous infiltrations of procaine, or by incision and evacuation of the clots, followed by monopolar diathermic coagulation of the vessels.

The complicated internal form (prolapsed and strangulated hæmorrhoids), and the internal-external form (strangulated hæmorrhoids with external thrombosis spreading to the cutaneous edge), are the most serious complications of hæmorrhoidal pathology. According to the author's experience (450 cases) the most suitable treatment of the former is the excision of the thrombosed piles by means of the diathermic snare with bipolar current, the clamp playing the role of an indifferent electrode. The best treatment for the latter is a similar excision including, however, cutaneous flaps.

Zusammenfassung. Thrombosen im Gebiet von After und Mastdarm kommen gewohnlich in drei Formen vor: außen, innen (einfach oder kompliziert) oder gleichzeitig innen und außen.

Die äußere Form wird am häufigsten beobachtet (anales Hamatom, Thrombus). Nach den Erfahrungen des Autors (1350 Fälle) besteht die geeignetste Behandlung in Excision des Gerinnsels samt den thrombosierten Venen mittels eines Diathermieschnittes.

Die einfache innere Form, welche weniger haufig beobachtet wird, ist durch lokale Infiltration mit Procainlosung oder eventuell durch Incision und Entfernung der Gerinnsel zu behandeln mit nachfolgender monopolarer Diathermiekoagulation der Gefäße.

Die komplizierte innere Form (prolabierte und eingeklemmte Hamorrhoiden) und die gleichzeitig innere und äußere Form (eingeklemmte Hamorrhoiden mit äußerer, bis an die Haut-Schleimhaut-Grenze ausgedehnter Thrombose) stellen die schwersten bei Hämorrhoiden vorkommenden Komplikationen dar. Nach den Erfahrungen des Autors (450 Falle) besteht die geeignetste Behandlung der komplizierten inneren Form in Excision der thrombosierten Hämorrhoiden mittels Diathermieschlinge (bipolarer Strom), wobei die Klemme als indifferente Elektrode dient Die beste Therapie der gleichzeitig inneren und äußeren Thrombose besteht in einer ähnlichen Excision, eventuell mit Bildung von Hautlappen.

Résumé. Il y a trois formes de thrombose du «tractus ano-rectal»: externe, interne (simple ou compliquée) ou mixte.

La forme externe est la plus fréquente (hématome anal, thrombus) Selon l'expérience de l'auteur (1350 cas), le traitement le plus approprié consiste dans l'excision du caillot et de la veine thrombosée au moyen d'une incision à la diathermie.

La forme interne simple, moins fréquente, peut être traitée par infiltration locale de procaïne ou aussi par incision et évacuation des caillots suivies d'une coagulation diathermique monopolaire des vaisseaux.

La forme interne compliquée d'hémorroïdes prolabées ou étranglées, et la forme mixte (hémorroïdes étranglées avec thrombose externe, s'étendant sur les bords cutanéo-muqueux) sont les complications les plus sérieuses de la pathologie hémorroïdale Selon les expériences de l'auteur (450 cas), le traitement donnant les meilleurs résultats dans la forme interne compliquée est l'excision à la diathermie des hémorroïdes thrombosées, la pince à clamper jouant le rôle d'électrode indifférente. Le meilleur traitement, dans les cas mixtes, consiste en une excision semblable plus étendue, avec formation de lambeaux cutanés.

VIII. Antikoagulierende Therapie – Traitement anticoagulant
Anticoagulant Therapy

1. ALLGEMEINES – RAPPORTS GÉNÉRAUX – GENERAL

Anticoagulant Therapy

N. W. Barker
Section of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota (U.S.A.)

Since the first cautious and hesitant beginnings 13 to 15 years ago the use of anticoagulant

good although workers in the field have continued to hope that better and safer anticoagulants may be found or that a better and safer antithrombotic principle will be developed. There seems to be general agreement regarding the major aspects of anticoagulant therapy and difference of opinion only regarding some details of application.

It is generally agreed that successful anticoagulant therapy consists of impairing the process of coagulation sufficiently to inhibit intravascular and intracardiac thrombosis but not sufficiently to render the patient liable to hemorrhage. This obviously requires measurement of the effects produced by the anticoagulant drug and admittedly begins with a sort of trial-and-error dosage since individuals vary considerably and for the most part unpredictably as to the effects produced by a given dose of any anticoagulant. Measurement of the effect must be continued as a guide to dosage and because tolerance may vary from time to time in the individual patient.

Arbitrary "therapeutic ranges" of measurable effect of anticoagulants have been established on the basis of clinical experience. While there is general agreement as to these therapeutic ranges, they are dependent on the exact method and constancy of the test which is used as well as the clinician's experience; hence, they may vary somewhat in different hospitals and clinics. Theoretically, there may be patients in whom the stimulus to thrombosis is strong and cannot be inhibited by anticoagulant therapy within the accepted therapeutic ranges. Practically, such patients are seen infrequently, and failures of anticoagulant therapy to prevent thrombosis are usually due to failure to attain or maintain the therapeutic range of effect.

Serious bleeding following the use of anticoagulants is most often due to excessive effect beyond the therapeutic range, but since patients may have localized potentially bleeding lesions or generalized increased capillary fragility, bleeding may occur when the effect is within the therapeutic range. If therapy is carefully supervised, the risk of such bleeding is small but should always be kept in mind. Like many other forms of treatment for other

tient. The

of further

tolerance

to the anticoagulant should be considered and the dose regulated for the individual as rapidly and as carefully as possible.

Heparin

We feel that heparin is still an important and irreplaceable anticoagulant agent for which there is no substitute in certain situations. The first reports on such heparin substitutes as paritol C and mepesulfate were encouraging but each of these had to be abandoned because of toxic reactions which developed unpredictably. Rare allergic reactions to heparin have been encountered but only in patients who are subject to bronchial asthma due to other allergens.

Our experience has indicated that the measurable effects of fixed doses of heparin given intravenously vary greatly among different patients and may fluctuate in the same patient from time to time. For these reasons it seems that the best method of producing and maintaining a relatively constant and not excessive anticoagulant effect with heparin is by continuous intravenous administration of a dilute solution, varying the rate of administration to maintain the coagulation time of the blood within the desired therapeutic range. This method, however, is somewhat cumbersome. Our experience also has paralleled that of other workers that the intravenous administration of fixed doses in concentrated solution at regular intervals, such as every 4 hours, appears to prevent thrombosis in almost all individuals even though this method disregards the variations in effect among different individuals and in the same individual at different times.

Our experiences with intramuscular or deep subcutaneous administration of heparin in more concentrated aqueous solutions or in slowly absorbed media have not been favorable. Differences in absorption rate are added to differences in heparin tolerance and increase the problems of maintaining the anticoagulant effect at the desired level without producing excessive effects. It has been our opinion that no standard pattern and frequency of dosage can be established for intramuscular or deep subcutaneous administration, and that if heparin is given by this method it is necessary to determine the effect on the coagulation time as frequently as is done when the heparin is administered continuously by vein if one wishes to achieve and maintain adequate but not excessive anticoagulation. In spite of care in giving the injections they may be painful, and local hemorrhage at the site of injection may occur.

Heparin is the only available and safe anticoagulant that produces an effect in a few minutes. Currently we give heparin intravenously every 4 hours for the initiation of anticoagulant therapy for acute thrombophlebitis and pulmonary embolism until the time when an adequate therapeutic anticoagulant effect of one of the coumarin compounds is established. We also use heparin in the same way in acute arterial occlusion and following certain types of arterial operations. In a few cases in which short-term anticoagulant therapy (1 to 2 weeks) is desirable and in which anticoagulants by mouth cannot be given or are contraindicated, we use heparin alone preferably by continuous intravenous administration of a dilute solution.

Heparin is a potent anticoagulant and in our experience has a greater potential for the development of bleeding than have the coumarin compounds. This disadvantage is somewhat offset by the rapidity with which the anticoagulant effect can be terminated by cessation of administration or by giving one of the heparin neutralizers such as protamine sulfate. If bleeding from heparin is external and easily recognized, the risk is small, but if it is internal, a dangerous situation may develop before measures can be taken to stop the anticoagulant effect. This is another argument for individualization of dosage of heparin on the basis of tests of the coagulation time in each patient who receives the drug.

doses of these drugs varies greatly among different patients and may vary considerably in the same patient at different times. It is also agreed that the degree of anticoagulant effect which seems to inhibit thrombosis is not greatly less than that which may favor local or widespread bleeding.

Prothrombin time. The so-called one-stage prothrombin time has been widely used as a measure of the effect produced by these anticoagulants and as a guide to dosage of the drugs for the individual patient. It is not certain that this test is an accurate index of either the antithrombotic or potential hemorrhagic effect of the coumarin and indanedione compounds, in fact there is reason to believe that it may not always be so, but where the test has been done carefully and accurately with close attention to technical variants, therapy with these compounds has been successful and relatively safe.

The determination of one-stage prothrombin time is technically simple whether done on diluted or undiluted plasma but the results may differ considerably among different laboratories depending on the source and potency of the thromboplastin which is the chief reagent. Since day-to-day reports of the results of this test are so important for maintenance of effectiveness and safety of the anticoagulants, it is necessary that the thromboplastin used in the test be of standard potency and that each new batch be tested carefully to be sure that it will give accurately comparable results. In different institutions a variety of thromboplastins from different sources and often prepared in different ways have been used for the test. This has resulted not only in different values in seconds for normal plasmas but also in different values for plasmas of varying degrees of prothrombin deficiency, which cannot be compared accurately by any formula. A reasonably but not entirely accurate comparison usually can be made by interpolating a result in seconds on a curve plotted from results of the test on various dilutions of normal plasma. The figures in seconds are thus

the amounts of the prothrombin accelerators and probably other factors of coagulation The prothrombin time is simply the coagulation time, at 37° C, of recalcified oxalated plasma to which an excess of a thromboplastin has been added. However, for purposes of simplification I shall use the term "hypoprothrombinemia" to represent that effect indicated by prolongation of the normal time as determined by this test.

At the Mayo Clinic we determine the one-stage prothrombin time on undiluted plasma using the original one-stage method of Quick and a saline extract of dried rabbit brain as the thromboplastin Each new batch of thromboplastin is carefully tested at intervals to be sure that it gives the same results for normal plasma and various dilutions of normal plasma. Each new batch is subjected to minor alterations until it gives the same results as the batch in current use, not only for normal plasma but also for plasmas of patients who have been receiving dicumarol and have varying prothrombin times.

I do not believe that the thromboplastin or technic used in our laboratory is superior to that used in many other laboratories but it works well for us and seems to give accurately comparable results from day to day. Our normal prothrombin time for ambulatory patients is 17 to 19 seconds, for hospital patients 18 to 20 seconds. Our arbitrary therapeutic range of hypoprothrombinemia for patients receiving dicumarol, which was established some

years ago and which we have found no reason to change, is indicated by prothrombin times between 27 and 58 seconds. As is apparent, these prothrombin times are one and a half to three times our normal, and the upper and lower limits correspond to the prothrombin times of 30% and 10% dilutions of normal plasma made with 0.9% sodium chloride solution. *We believe that an ideal degree of therapeutic hypoprothrombinemia for patients who do* not have a potentially bleeding lesion is indicated by prothrombin times of 35 to 45 seconds, which are approximately two to two and a half times our normal and correspond to *prothrombin times of 20% to 15%* dilutions of normal plasma. Our therapeutic range for patients who received dicumarol was established because we found that postoperative thrombosis and embolism almost never occurred when the prothrombin time was 27 seconds or greater and that local bleeding was rare and widespread bleeding did not occur when it was less than 58 seconds.

We have had a large experience with anticoagulant therapy with dicumarol and some experience with tromexan, cyclocumarol, phenindione, dipaxin and warfarin sodium. I believe that successful anticoagulant therapy can be carried out with each of these drugs if one has had some experience with it, knows the usual pattern of response and usual effective doses, and individualizes the dose and frequency of administration on the basis of the prothrombin time. If comparable degrees of hypoprothrombinemia within the therapeutic *range are established and maintained, I believe that each drug will produce the* same protection against thrombosis and carry the same risk of bleeding.

Selection of drug

In the selection of one of the coumarin or indanedione anticoagulants, desirable features

and also that the comparative responses of each of a series of patients to different anticoagulants also vary (table 1). Since the solubility, rapidity of action and duration of action of these drugs are somewhat different, *comparable doses cannot be determined* accurately

Table I

Rapidity of induction of therapeutic hypoprothrombinemia after administration of various anticoagulants was started*

Anticoagulant	Percentage of patients in whom therapeutic hypoprothrombinemia was first attained in		
	1 day	2 days	3 days or more
Dicumarol	19	43	38
Tromexan	40	44	16
Cyclocumarol	5	80	15
Warfarin sodium (intravenous)	90	7	3
Combination of dicumarol and tromexan	58	35	7

* Prothrombin time exceeded the therapeutic range temporarily in approximately 20% of each group.

and ratios for induction doses may be different from ratios for maintenance doses. However, when as nearly comparable doses as possible are used our experience is in agreement with that of others that tromexan and phenindione act more rapidly than dicumarol and that their effect regresses more rapidly when administration is stopped. These relative advantages of tromexan and phenindione are offset somewhat by greater difficulty in maintenance of hypoprothrombinemia within the therapeutic range during the first 2 or 3 weeks at least. Dipaxin seems to act more like dicumarol but is a little less dependable. Cyclocumarol acts about as rapidly as dicumarol and somewhat more consistently but in many patients maintenance doses must be given at greater than daily intervals and the effect is somewhat more difficult to terminate.

We have used warfarin sodium only intravenously, giving an induction dose of 1 mg per kilogram of body weight but never less than 45 mg nor more than 75 mg for very lean or obese individuals respectively. This has given the most rapid and consistent induction of therapeutic hypoprothrombinemia but not in less than 12 hours, so that this drug is definitely inferior to heparin when a quick anticoagulant effect is desired. Variations in effect among different patients are still seen when warfarin sodium is given intravenously, indicating that the variations noted with the other coumarin and indanedione compounds are not entirely owing to variations in absorption from the gastrointestinal tract. We had hoped that warfarin sodium given intravenously might be valuable when a hypoprothrombinemia-producing anticoagulant was indicated in a patient who was vomiting or could not take medication by mouth for other reasons, but we have found that responses are very unpredictable in these situations Intravenously administered warfarin sodium is obviously less desirable for maintenance of anticoagulant therapy over extended periods than the orally administered anticoagulants

Currently we use dicumarol for maintenance of both long-term and short-term anti- [illegible] a lowered tolerance to coumarin compounds. Whenever therapy is given for acute thromboembolic conditions we administer heparin intravenously, usually in doses of 50 mg every 4 hours, until therapeutic hypoprothrombinemia is established by the response to tromexan

Table 2

Rapidity of response to combinations of tromexan and dicumarol given in single doses

Combinations	Patients treated: Total	Therapeutic hypoprothrombinemia first attained in: 12–24 hours	36–48 hours	60 hours or longer
Tromexan 1500 mg, Dicumarol 300 mg	28	16	11	1
Tromexan 1200 mg, Dicumarol 300 mg	38	25	10	3
Tromexan 1200 mg, Dicumarol 200 mg	34	17	14	3
Total	100	58	35	7

and dicumarol. The disappearance of heparin effect 3 to 4 hours after a dose of heparin is given permits determination of prothrombin time between doses when such determinations are unaffected by the heparin. For very short-term therapy (1 to 2 weeks) in those few patients who are vomiting, or have gastrointestinal tube drainage or hepatic or renal insufficiency—in other words, for those for whom oral therapy or use of coumarin compounds is contraindicated or impractical—we give heparin in dilute solution continuously by vein.

In giving dicumarol we [illegible]
the basis of initial response. [illegible]
it is necessary to establish .. [illegible]
on 1 day out of 3, 4 or 5. In many cases the response remains constant for long periods and determinations of prothrombin time can be decreased to one a week or even less often. In other patients, frequent variations in tolerance make more frequent, even daily, tests and frequent change of dosage necessary for long periods. We give dicumarol in single daily doses. We usually make daily determinations of prothrombin time on hospital patients regardless of duration of therapy. If it becomes necessary to terminate the hypoprothrombinemia as rapidly as possible, we stop the use of dicumarol and give vitamin K_1, and we believe that vitamin K_1 terminates the effect of dicumarol as rapidly as it terminates the effect of phenindione or tromexan.

Contraindications

It is generally agreed that all anticoagulants are contraindicated in the presence of a blood dyscrasia with tendency to bleed and in the presence of any of the purpuric states. These contraindications include bacterial endocarditis, for which anticoagulant therapy is of doubtful value anyway. We believe that the coumarin and indanedione anticoagulants are contraindicated in the presence of definite hepatic or renal insufficiency. Heparin may be used in these situations but with some caution since tolerance to this drug also may be decreased.

Several other conditions require caution in the use of anticoagulants because of greater risk of local bleeding. These include very recent surgical operations (within 48 hours), pregnancy, open wounds and ulcerative lesions particularly of the gastrointestinal tract, the presence of drainage tubes in surgical wounds or body orifices. Nutritional deficiency resulting from dietary restriction even of short duration, or gastrointestinal diseases or recent gastrointestinal operations may favor exaggerated responses to the usual induction or maintenance doses of the coumarin and indanedione compounds.

In some of the above-mentioned situations the clinician may have to weigh carefully the benefit which may be expected from anticoagulant therapy against the risk of excessive hypoprothrombinemia and of local bleeding. When a strong probability of exaggerated response to coumarin compounds is suspected, we usually start with two thirds of the ordinary induction dose.

Bleeding and use of antagonists

The possibility of serious bleeding should always be considered when anticoagulants are used. Maintenance of hypoprothrombinemia within the therapeutic range greatly reduces but does not entirely eliminate the chance of serious bleeding. With comparable prothrombin times within and even above the therapeutic range, there seems to be less risk of bleeding during the first week of anticoagulant therapy than during subsequent weeks. We usually disregard such minor bleeding as microscopic hematuria, slight epistaxis and occasional ecchymosis in the skin or at the site of venipuncture. We have encountered major

bleeding in less than 1% of both medical and surgical patients treated with dicumarol except for those in whom therapy was started within 48 hours after a surgical operation; in the latter situation the incidence has been 3% and the bleeding has been almost entirely from the surgical wound. We have not encountered a case of fatal bleeding during the past 7 years.

Vitamin K. Our experience has indicated that vitamin K_1 exerts a strong neutralizing effect on the hypoprothrombinemia produced by the coumarin and indanedione compounds. It is effective when given orally except when the patients are vomiting or have gastrointestinal tube drainage or external biliary drainage. In these circumstances it may be given intravenously, but if these conditions are not present there is little advantage in giving vitamin K_1 intravenously rather than orally. The maximal effective dose is 500 mg, but equal results can be produced by 250 mg in almost all individuals and by even smaller amounts in some individuals. Some effect of vitamin K_1 on hypoprothrombinemia induced by the coumarin and indanedione compounds may be noted in 4 hours and a definite effect is usually noted in 8 hours. After administration of 250 to 500 mg the prothrombin time returns to normal or within a few seconds of normal at the end of 24 hours in more than 90% of patients regardless of the height of the prothrombin time or the duration of anticoagulant therapy at the time that the vitamin K_1 is given. Some refractoriness to reinduction of hypoprothrombinemia by the coumarin compounds has been noted after doses of 500 mg of vitamin K_1, but little if any refractoriness has been noted after doses of 250 mg or less

The effect of intravenous injections of water-soluble preparations having vitamin K activity, such as menadione bisulfite, is much less certain than that of vitamin K_1. With intravenous doses of menadione bisulfite as large as 144 mg, usually little effect is noted on the prothrombin time of patients who have received therapeutic doses of one of the coumarin compounds and who are in a good state of nutrition. However, if there has been excessive response to usual induction doses of one of the coumarin compounds – a response which frequently may be attributed to an impaired state of nutrition and probably a submeasurable deficiency in vitamin K_1 – the effect of an intravenous injection of menadione bisulfite may be quite dramatic In these situations it would appear that the menadione bisulfite simply converts the patient from a hyperreactor to the coumarin compound to a normal reactor.

We use vitamin K_1 and menadione bisulfite in different situations in patients who have received the coumarin compounds. If, following the original doses of the anticoagulant or at any time during therapy, the prothrombin time exceeds the therapeutic range by some degree and there is no bleeding, we give 36 mg of menadione bisulfite intravenously. This almost always results in return of the prothrombin time to the therapeutic range. If during anticoagulant therapy with the coumarin compounds major bleeding develops or if it is necessary to stop the anticoagulant therapy as rapidly as possible preliminary to a surgical operation, we give 250 to 500 mg of vitamin K_1 orally If under the same circumstances the patient is vomiting or has external biliary drainage or gastrointestinal tube drainage, we give the same dose of vitamin K_1 intravenously. We do blood transfusions on patients who have major bleeding during anticoagulant therapy only when it is necessary to replace blood.

Indications

We have used prophylactic anticoagulant therapy in a large number of cases during the immediate postoperative period, employing dicumarol without heparin. We do not use this therapy routinely except for patients who have had previous thrombosis or embolism

under any circumstances at any time prior to the operation. For patients who have not had thrombosis or embolism we use such therapy frequently but not routinely following abdominal pelvic operations, splenectomy and resection of the stomach or colon. Among more than 3500 patients so treated, about 0.1% developed minor thrombophlebitis or small pulmonary infarcts, and none experienced fatal pulmonary embolism or iliofemoral thrombophlebitis.

The results of treatment of acute postoperative pulmonary embolism and acute postoperative thrombophlebitis (venous thrombosis) are given in tables 3 and 4. The control series in these tables is not one of alternate cases but one of comparable unselected cases in which other treatment including duration of rest in bed was the same. In the treatment of myocardial infarction we have reduced the mortality from 13 to 8% and the incidence of secondary thromboembolic complications from 33 to 2% (table 5). Only two instances of major bleeding have occurred in the series of patients receiving anticoagulants for acute myocardial infarction, one instance being that of hemarthrosis of the knee and the other that of a large retroperitoneal hemorrhage In the latter case the hemorrhage may have contributed to the death of the patient It occured on the third day after infarction and during therapy which consisted of heparin alone because of renal insufficiency. The control and treated series of patients do not represent alternate cases but cases that are comparable from the standpoint of treatment other than anticoagulant therapy and from the standpoint of severity and duration of myocardial infarction when treatment was started.

We have used short-term anticoagulant therapy (2 to 6 weeks) for thrombophlebitis (venous thrombosis) or pulmonary embolism or both following childbirth and severe injury

Table 3
Nonfatal postoperative pulmonary embolism and infarction with and without concurrent thrombophlebitis

	Control series (no anticoagulants)		Anticoagulant therapy used	
	Number	%	Number	%
Total cases	678	100.0	523	100 0
Subsequent venous thrombosis, pulmonary embolism or infarction	297	43 8	6*	1 1
Subsequent fatal pulmonary embolism	124	18 3	1	0 19

* All minor venous thrombosis or small pulmonary infarcts 3 during inadequate therapy

Table 4
Clinical postoperative thrombophlebitis (venous thrombosis) without pulmonary embolism or infarction

	Control series (no anticoagulants)		Anticoagulant therapy used	
	Number	%	Number	%
Total cases	897	100 0	739	100.0
Subsequent venous thrombosis, pulmonary embolism or infarction	227	25 3	17*	2 3
Subsequent fatal pulmonary embolism	51	5.7	1	0.14

* All minor venous thrombosis or small pulmonary infarcts, 6 during inadequate therapy.

Table 5
Acute myocardial infarction

	Control series (no anticoagulants)		Anticoagulant therapy used	
	Number	%	Number	%
Total cases	100	100	300	100
Pulmonary embolism	14	14	3	1
Thrombophlebitis	7	7	0	0
Peripheral arterial occlusion	4	4	0	0
Cerebral infarction	8	8	3	1
Total thromboembolic complications	33	33	6	2
Deaths	13	13	25	8

and during the course of infectious diseases We have also used it subsequent to acute arterial occlusion of extremities due either to arterial embolism or to arterial thrombosis in situ, and subsequent to some types of arterial operations. In all these conditions the incidence of recurrence or extension of thrombosis and of embolization has been almost nil, but adequate numbers of comparable control cases have not been observed to permit an appraisal of the results from a statistical standpoint.

Our results of long-term anticoagulant therapy in patients with chronic auricular fibrillation who have experienced systemic arterial embolism one or more times have been good. Results of such therapy for varying combinations of repeated coronary, peripheral and cerebral arterial thrombosis have also been good, but both of these series have not been large. In general, results in the long-term treatment of patients with recurrent idiopathic thrombophlebitis or pulmonary embolism or both have been fairly good but we have had some failures.

We have also had some failures in thromboembolic disease associated with chronic ulcerative colitis. Our largest incidence of failure of anticoagulant therapy has been in attempts to prevent recurrent venous thrombosis and embolism in patients with metastatic carcinoma, particularly when the primary tumor was in the pancreas.

Conclusion

In our experience anticoagulant therapy has been an effective weapon in the prevention of intravascular and intracardiac thrombosis and embolization. For maximal effectiveness and safety, anticoagulant therapy with the agents available at present requires frequent determinations of the effect which is being produced, individualization of the dosage of the drugs, and availability and quick use of antagonists if necessary. These requirements make such therapy a somewhat complex procedure, and it is unlikely that this type of treatment can be simplified as long as the purpose of the treatment is to interfere with such a fundamental process as coagulation of the blood

Summary. This presentation is based on experiences at the Mayo Clinic during the past 13 years. Currently we use heparin intermittently by the intravenous route for rapid induction of anticoagulant therapy in many cases of acute thrombosis or embolism and discontinue its use as soon as the effect of the coumarin compounds is established. We use heparin continuously by the intravenous route for short-term therapy in some instances

in which coumarin compounds are contraindicated. We do not use heparin deep subcutaneously or intramuscularly.

We have had experience with tromexan, cyclocumarol, phenindione, dipaxin and warfarin sodium, but for almost all patients we do not think any of these drugs have advantages over dicumarol for short-term or long-term therapy except for more rapid and consistent induction of therapeutic hypoprothrombinemia, for which purpose we use a combination of tromexan and dicumarol. We have found that hypoprothrombinemia produced by the coumarin and indanedione compounds can be terminated fairly rapidly by vitamin K_1 given either orally or intravenously, and we use this preparation when major bleeding occurs or when it is advisable to terminate the hypoprothrombinemia as rapidly as possible. We use menadione sodium bisulfite for bringing inadvertent excessive hypoprothrombinemia back into the therapeutic range.

Currently we think that anticoagulant therapy is of considerable value in acute thrombophlebitis or pulmonary embolism, acute myocardial infarction, and acute thrombotic or embolic arterial occlusion; our statistical studies in a large number of cases have indicated a sharp reduction in recurrences of thrombosis and embolization in these conditions. Our incidence of major bleeding has been less than 1% in this group of patients and we have not encountered a case of fatal bleeding during the past 7 years. W...

... enous

t ... Th...

...thrombosis and pulmonary embolism in patients with metastatic visceral carcinoma.

Zusammenfassung. Dieser Vortrag stützt sich auf Erfahrungen, die in den letzten 13 Jahren an der Mayo-Klinik gemacht worden sind. Zur Zeit verwenden wir in vielen Fällen von akuter Thrombose oder Embolie zur raschen Einleitung der Antikoagulantientherapie Heparin stoßweise intravenös und hören damit auf, sobald die Wirkung des Cumarinpräparates eintritt. In Fällen, wo Cumarinverbindungen kontraindiziert sind, applizieren wir für kurze Zeit Heparin kontinuierlich intravenös. Wir verabreichen Heparin nie tief subcutan oder intramuskulär.

Unsere Erfahrungen beziehen sich auf Tromexan, Cyclocumarol, Phenindion, Dipaxin und Na-Warfarin, doch hatten diese Präparate in fast allen Fällen unserer Meinung nach

...

spiegel herbeizuführen. Wir stellten fest, daß eine durch Cumarin- oder Indandionderivate erzeugte Hypoprothrombinämie durch peroral oder intravenös verabreichtes Vitamin K_1 ziemlich rasch kupiert werden kann, und wir verwenden dieses Präparat in Fällen ungewöhnlich starker Blutungen oder wenn es sonst ratsam erscheint, die Hypoprothrombinämie so rasch als möglich abzustoppen. Wir verwenden Natriummenadionbisulfit, um unvorhergesehene starke Hypoprothrombinämien in den therapeutischen Bereich zurückzuführen.

Wir glauben heute, daß die Antikoagulantientherapie von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist bei akuter Thrombophlebitis oder pulmonaler Embolie, akuten Myokardinfarkten sowie akuten thrombotischen oder embolischen Okklusionen. Unser statistisches Material über eine große Anzahl von Fällen zeigt einen scharfen Rückgang des Wieder-

auftretens von Thrombosen oder Embolien bei den genannten Affektionen. Unsere Fälle von starken Blutungen betragen weniger als 1% in dieser Patientengruppe, und in den letzten 7 Jahren ereignete sich kein einziger Fall von todlicher Blutung.

Die prophylaktische Antikoagulantientherapie zur Verhinderung postoperativer Thrombosen wird von uns haufig, jedoch nicht routinemäßig durchgeführt. Wo sie angewendet worden ist, ging die Anzahl der Thrombosezwischenfälle beinahe auf Null zuruck. Wir wenden auch langandauernde Antikoagulantientherapie an in Fällen von rückläufiger arterieller oder venoser Thrombose bei Patienten mit Vorhofflimmern und arterieller Embolisierung. In dieser Gruppe wurden gute Resultate erzielt, obschon sich einige wenige Mißerfolge einstellten.

Eine betrachtliche Anzahl von Mißerfolgen in der Antikoagulantientherapie verzeichneten wir bei Versuchen zur Prophylaxe ruckläufiger Venenthrombosen und Lungenembolien bei Patienten mit metastasierendem Gefaßkarzinom.

Résumé. *Cette communication est basée sur des observations faites, à la Clinique Mayo,* au cours de ces 13 dernières années Nous utilisons généralement l'héparine d'une façon intermittente et par la voie intraveineuse pour obtenir un effet anticoagulant rapide, surtout dans les accidents thromboemboliques aigus. L'héparinothérapie est interrompue dès que l'effet des dérivés du dicoumarol s'est développé Nous employons l'héparine intraveineuse sans interruption pour des cures anticoagulantes de courte durée, dans les cas où les dérivés de la coumarine sont contre-indiqués Nous ne pratiquons jamais d'injections d'héparine par voie sous-cutanée profonde ou intramusculaire.

Nous avons expérimenté le tromexan, le cyclocoumarol, la phénindione, la dipaxine et la warfarine sodique. Nous estimons que, dans presque aucun cas, ces préparations ne présentent aucun avantage décisif sur le dicoumarol, qu'il s'agisse de traitements anticoagulants de courte durée ou prolongés, sauf lorsqu'il est nécessaire d'obtenir très rapidement une hypoprothrombinémie thérapeutique efficace Dans ce cas, nous utilisons une association de tromexan et de dicoumarol.

Nous avons constaté que l'hypoprothrombinémie produite par les dérivés du dicoumarol et de l'indanedione peut être combattue rapidement par la vitamine K_1 par voie buccale ou intraveineuse. Nous prescrivons donc cette préparation lors d'accidents hémorragiques graves et lorsqu'il faut normaliser le plus rapidement possible une prothrombinémie trop faible Nous utilisons le bisulfite sodique de ménadion pour ramener à un niveau thérapeutique des hypoprothrombinémies accidentellement exagérées.

D'une façon générale, nous estimons que la médication anticoagulante est de grande valeur dans les thrombophlébites aigues, l'embolie pulmonaire, l'infarctus aigu du myocarde *et les* occlusions artérielles aigues par accident thromboembolique. Nos statistiques font ressortir une réduction manifeste des récidives de thrombose et d'embolie pour un nombre

dernières années, aucune hémorragie mortelle Nous prescrivons fréquemment, mais non systématiquement, les anticoagulants à titre préventif pour prévenir une thrombose postopératoire D'ailleurs, nos opérés soumis à un traitement anticoagulant prophylactique n'ont, pratiquement, jamais fait de thrombose Nous instaurons des cures anticoagulantes prolongées dans certains cas de thrombose artérielle ou veineuse récidivante, particulièrement pour les malades avec fibrillations auriculaires et embolies artérielles. Les résultats sont bons dans cette catégorie de malades, bien qu'on ait aussi signalé quelques échecs. On a décrit un nombre significatif d'échecs de la thérapeutique anticoagulante dans les

tentatives faites pour prévenir des récidives de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire chez les porteurs de carcinome viscéral avec métastases.

Discussion

a t

... dangerous. Therapy must start with tromexan alone, after 7–14 days dicumarol can be given instead of tromexan if the effect of tromexan has been normal

not noted any toxic effects or hypercoagulability of the blood in K_1 given either orally or intravenously. A number of patients ... were tested by means of whole blood coagulation time in glass and silicone tubes, one-stage prothrombin times, two-stage prothrombin estimations and tests of cothromboplastin (factor VII). None of these tests gave results which indicated hypercoagulability of the blood. Clinically we have not observed any evidence of increased tendency to thrombosis following 500 mg of vitamin K_1. It has been our experience that the large doses of vitamin K_1 were more effective and more rapidly effective in a larger number of patients who had hypoprothrombinemia owing to coumarin compounds than smaller doses such as 50 mg or 100 mg. In most instances vitamin K_1 is only necessary when there is a serious major bleeding. This is a critical situation and I prefer to use doses which may in some patients be larger than necessary rather than to give too little for the particular patient who is being treated.

As can be noted in table 1 the combination of tromexan and dicumarol for original induction of therapeutic hypoprothrombinemia has been found by us to be more effective at the end of 24 hours and also at the end of 48 hours than either tromexan or dicumarol alone, and does not result in greater tendency for the prothrombin time to exceed the therapeutic range. We have had some difficulty in stabilizing the prothrombin time within the therapeutic range during the first 2 weeks when we used tromexan alone as compared to dicumarol alone. As I noted previously there is relatively little risk of bleeding during the first few days after original induction of therapy and if excessive hypoprothrombinemia develops when the combination of tromexan and dicumarol is used, the prothrombin time can be brought back into the therapeutic range easily by an intravenous injection of menadione bisulfite. The induction dose of 1200 mg of tromexan and 300 mg of dicumarol is used for patients who have acute thromboembolic disease. For simple postoperative prophylaxes or when there is reason to suspect hypersensitivity to coumarin compounds or when there are potentially bleeding lesions we reduce the induction dose to 900 mg of tromexan and 200 mg of dicumarol.

Comments on the Present Status of Anticoagulants with a Report of New Studies Dealing with Marcoumar (3-[1'-Phenyl-Propyl-]4-Hydroxycoumarin), Phosphorylated Hesperidin and the Use of Anticoagulant Therapy for the Treatment of Cerebral Vascular Thrombosis and Emboli

I. S. Wright

Department of Medicine of the Cornell University Medical College and New York Hospital, New York City (U.S.A.)

During the past decade the indications, contraindications and techniques for administration of anticoagulant drugs have gradually crystallized. From a halting start with numerous obstacles, not the least of which was the reluctance of some of our medical conferences to accept this new therapeutic approach which required additional study and meticulous

care, we have come to see the widespread use of anticoagulants in most of the countries of the world. It is true that their use is not always in the most scientific manner and, especially under such circumstances, is associated with some risk, but this is a passing phase and with the coming of a new generation and better techniques these handicaps should be largely overcome. It is redundant to list the indications and contraindications of anticoagulant therapy to this audience.

Our interest has been focused on the development and study of new anticoagulants. Many have been examined and tested in our laboratory and elsewhere. Their mode and potency of anticoagulant action have varied somewhat from the original two, namely heparin and dicumarol. There have been advantages and disadvantages to each but no revolutionary improvements have thus far been forthcoming.

We can classify anticoagulants in clinical use and under investigation as follows:

A. *Coumarin derivatives acceptable for clinical use*

1. Dicumarol
2. Tromexan
3. Cyclocumarol
4. Marcoumar

Under study:

1. Warfarin
2. G 23350

B. *Phenylindanedione compounds acceptable for clinical use*

1. Phenylindanedione
2. Dipaxin

C. *Sulfated polysaccharides acceptable for clinical use*

1. Heparin

D. *Substances with heparin-like action*

Under study

1. Hesperidin (phosphorylated and other derivatives)
2. Antihyaluronidases

Tried, but too likely to produce undesirable reactions

1. Paritol
2. Mepesulfate (formerly treburon)

E. *Enzymes or enzyme activators*

1. Trypsin – not suitable for use in man

Under study

1. Chymotrypsin
2. Plasminogen

A few additional compounds are under study in scattered areas. My remarks will be confined to a few facets which represent recent experiences and developments in our laboratory and clinic at the Cornell University Medical College and The New York and Bellevue Hospitals.

Encouraged by the recent reports of *Koller* and *Jakob* (1), *Jurgens* (2), *Matis* (3), *Hartert* and *Hartert* (4), *Thies* (5), and *de Nicola* et al. (6), that marcoumar (3-[1'-phenyl-propyl]-4-hydroxycoumarin) is a potent anticoagulant, we have undertaken studies of this drug and in general we have been able to confirm these reports. Studies by *Bourgain* and others

of our group (7) in the vascular laboratory of the New York Hospital Cornell Medical Center included determinations of the prothrombin complex both undilute and dilute, proconvertin times and prothrombin times. Rabbits were selected after having been tested for sensitivity to coumarin derivatives by *Overman's* method (8). Control studies were performed on these rabbits following which the effects of various doses of marcoumar on the aforementioned components were analyzed. The first group of 11 animals was starved for 18 hours, then given 2.5 mg/kg of marcoumar and starvation continued for 5 days (fig. 1) 12 hours after administration of marcoumar the proconvertin time was prolonged. 6 hours later the prothrombin complex time was prolonged. The prothrombin time was prolonged during the next 6 hours reaching maximal changes during the 2nd and 3rd days. The prothrombin complex times were prolonged from 1 to 5 days.

4 mg/kg of marcoumar produced slightly more pronounced changes in the same time and for the same duration (fig. 2). This also held for doses of 10 mg/kg given orally and intravenously.

Daily doses of 4 mg/kg produced a cumulative effect even when the rabbits were on a normal diet. For example in one rabbit the dilute prothrombin complex time was greater than 5 minutes after 8 days.

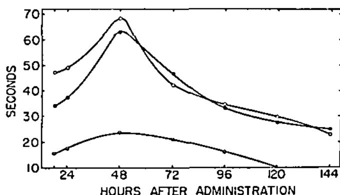


Fig. 1. Curves of average values for the dilute prothrombin complex time (•—•), the proconvertin time (o—o) and the prothrombin time (⊖—⊖) in 11 rabbits after oral administration of 2 5 mg/kg marcoumar

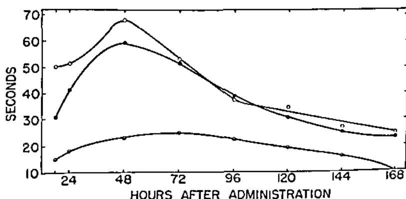


Fig 2. Curves of average values for the dilute prothrombin complex time (•—•), the proconvertin time (o—o) and the prothrombine time (⊖—⊖) in 10 rabbits after oral administration of 4 mg/kg marcoumar.

One rabbit receiving 5 mg/kg daily expired in 11 days at which time the dilute prothrombin complex time was greater than 5 minutes. Extensive hemorrhage in the chest cavity and wall of the large bowel but not in the kidneys was found on autopsy.

A single oral dose of 4 mg/kg given to rabbits on a normal diet produced a prolonged dilute prothrombin time for only 2 days.

Clinical studies

After single doses of 18 mg or 21 mg of marcoumar to patients, evidence of response in tests for proconvertin activity was usually detected within 24 hours (fig 3). As with all other coumarin derivatives and phenylindanedione compounds thus far tested, patients have been encountered who exhibit a delayed response. The maximum value for undilute and dilute prothrombin complex time occurred on an average in the 3rd day. By the 5th day a return to a normal value was usually observed. The peak of the proconvertin time occurred 12 to 24 hours earlier than the peak of the dilute prothrombin complex time. The maximum decrease in prothrombin was noticed after 4 days—on an average of 24 hours later than the peak of the dilute prothrombin complex time. The response to 21 mg was similar to that of 18 mg except that it was prolonged for 24 to 48 hours longer (fig. 4)

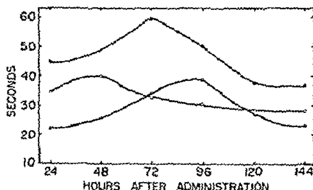


Fig 3 Curves of average values for the dilute prothrombin complex time (•—•), the proconvertin time (o—o) and the prothrombin time (⊖—⊖) in 9 patients after oral administration of 18 mg marcoumar

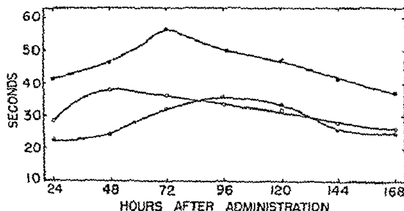


Fig 4. Curves of average values for the dilute prothrombin complex time (•—•), the proconvertin time (o—o) and the prothrombin time (⊖—⊖) in 7 patients after oral administration of 21 mg marcoumar.

While our clinical experience with marcoumar does not equal that of several other members of this conference, we have tried various dosages and studied the response of patients suffering from thromboembolic diseases to this drug. No comprehensive, well-controlled studies have been made to determine the relative therapeutic effectiveness of marcoumar as compared with dicumarol, *tromexan*, or other anticoagulants with similar action, but our experience with drugs of this group would lead us to believe that when administered carefully there should be little difference in the results. We confirm the reports of preceding workers that for many patients the dosage schedule of 21 mg the 1st day, 9 mg the 2nd day, and 3 mg daily beginning with the 3rd day and thereafter is satisfactory (fig. 5). As with other similar drugs no arbitrary routine can be accepted for all patients. For some the above dosage has proved inadequate. For others it has resulted in cumulative effects by the 6th to the 10th day with marked over-response as measured by the prothrombin complex determinations. Therefore for the safe and effective therapeutic use of marcoumar careful laboratory checking is essential as it is for all anticoagulants. Deaths from hemorrhage have occurred from several anticoagulants, notably dicumarol and heparin, which have been used most widely. The great majority of these deaths have been associated with poor therapeutic technique including self or uncontrolled medication. Based on a false sense of security marcoumar has recently been responsible for the death from hemorrhage of a physician who was given this drug without prothrombin determinations. At the inquest it was testified that for marcoumar "there was no definite agreement among

tests will be essential to safe and effective therapy

In an ancillary study, members of our staff (10) have made, in rabbits, comparative determinations of plasma levels and prothrombin times of marcoumar, tromexan and dicumarol. Marcoumar plasma levels were estimated using a modification of the method described for dicumarol by *Axelrod* et al. (11). Tromexan plasma levels were determined by the method of *Brodie* et al. (12). Prothrombin complex times were determined by the *Link-Shapiro* method (13). These studies indicate that tromexan in doses of 20-50 mg is

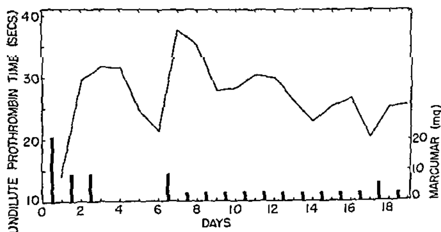


Fig. 5. Evolution of the undilute prothrombin complex time in a patient suffering from thrombophlebitis and treated with marcoumar. The first day 21 mg was given, the second and third day 9 mg, after which the drug was discontinued for 3 days. The administration of 9 mg the sixth day and 3 mg daily subsequently kept the undilute prothrombin time within the therapeutic range.

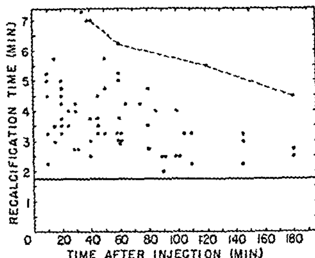


Fig. 6 Scattergram showing recalcification times of rabbit plasma after intravenous injection of 100 mg/kg phosphorylated hesperidin The horizontal line at 1 min, 45 sec. indicates average normal recalcification time (standard deviation ±20 sec) The broken line represents one animal in the group with prolonged recalcification times

cleared from the blood within 4–7 hours Marcoumar in doses of 10–30 mg disappears from the blood in 10 hours Dicumarol in doses of 6 mg took from 12 to 48 hours to disappear from the blood. These studies also indicate that the faster these coumarin type anticoagulants were cleared from the plasma and metabolized the more rapidly the effect on the prothrombin complex level disappears.

Hesperidin. Hesperidin is a flavonone glycoside possessing vitamin P (14) Phosphorylated hesperidin acts as an inhibitor of hyaluronidase (15) By its local depot action it will enhance the activity of trypsin (16) and of ACTH (17). It has also been reported that the anticoagulant property of heparin is potentiated when phosphorylated hesperidin and heparin are given together (18). However, members of our laboratory staff (19a, 19b, and 24) have found that phosphorylated hesperidin when given intravenously to rabbits has a definite effect of its own on the blood clotting mechanism A summary of the results of these studies is as follows

Control recalcification times averaged 1 min 45±20 sec in 16 animals (fig. 6) 100 mg/kg of phosphorylated hesperidin was given intravenously The recalcification times became prolonged in from 20–60 minutes after the injection returning to normal within 3–4 hours In one instance the highest reading was 8 minutes at 35 minutes after administration of the drug.

The so-called antithrombin activity of rabbit plasma was studied by the method of *Kay* (20) (fig 7) It is recognized that this test does not actually measure antithrombin but does measure some factor or factors which act in the clotting mechanism. Clotting occurred in all diluted samples of the pre-injection specimens, however, within 10–60 minutes after injection there was a marked increase in the antithrombin activity. The antithrombin titres most frequently observed were at 1:32 or 1:64 dilutions, the highest reaching 1:256 at 25 minutes after administration in one animal. These high titres lasted as long as 3 hours in some animals. Doses of 150 mg/kg produced increases in both of the above-mentioned readings. Doses of 200 mg/kg proved fatal to the rabbits. Autopsies revealed extensive hemorrhages especially in the spleen, lungs and myocardium. Tests of

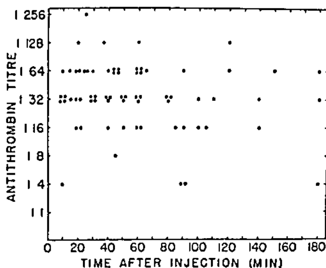


Fig. 7. Scattergram showing antithrombin titres of rabbit plasma after intravenous injection of 100 mg/kg phosphorylated hesperidin. The titres indicate the dilution at which clotting commenced

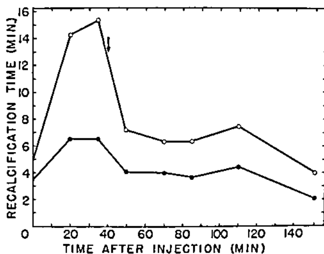


Fig. 8. Recalcification time of rabbit plasma recorded by injection of 100 mg phosphorylated hesperidin per kg protam intravenously, 40 minutes after the hesperidin injection. The beginning •- • ... - ... each recalcification time are shown.

the prothrombin complex both dilute and undilute failed to reveal any change after administration of phosphorylated hesperidin There were no changes in the calcium level produced by phosphorylated hesperidin. The intravenous injection of protamine in doses of 10 mg/kg produced a prompt response toward normal, this being measurable within 10 minutes (fig. 8).

Studies of the effects of oral administration of phosphorylated hesperidin failed to reveal any change in the recalcification times or antithrombin titres. It was concluded that there is a marked state of hypocoagulability produced by the administration of phosphorylated hesperidin. This is apparently not due to a decrease in factors V, VII, prothrombin or calcium. Prothrombin consumption studies did not reveal antithromboplastin activity.

Thrombin times were markedly prolonged in specimens obtained 25 minutes after injection. These studies suggested that the anticoagulant property of phosphorylated hesperidin affected the last stage of the blood clotting mechanism. It acted like heparin but the question of whether a cofactor played a part was yet to be determined. We therefore turned to our physical chemist, Dr. *Sheppard*, for further studies.

As was previously pointed out, heparin possesses both anticoagulant and antihyaluronidase activity. When it is desulfated both of these properties are destroyed (21). In the presence of blood the anticoagulant action of heparin is due to or at least enhanced by its combination with a heparin cofactor, to form an antithrombin (22) which blocks the fibrinogen activation step in the blood coagulation mechanism. On the other hand, the anticoagulant property of heparin acting on a fibrinogen-thrombin system in vitro has been attributed to its high negative surface charge (23) which provides sufficient repulsive forces in the polymerizing environment to hinder both the activation and association of fibrinogen molecules. It was thought that perhaps the highly charged phosphorylated hesperidin might act by the same mechanism. An investigation was therefore undertaken of the action of phosphorylated hesperidin on the thrombin-induced conversion of fibrinogen studied by the light-scattering technique as a function of ionic strength, concentration and time of addition. These studies will be reported in detail elsewhere (19a, 19b, 24), but in summary they demonstrated that as studied by this method phosphorylated hesperidin acts through an electrostatic mechanism to interfere with the fibrinogen conversion at two stages (fig. 9, 10, 11), the stage of activation and also of the association of fibrinogen. In vitro it is a more active inhibitor of the fibrinogen conversion than an equal weight of heparin. However, in the presence of serum, heparin combines with its cofactor to form an antithrombin, thereby increasing its inhibitory action. No evidence of a comparable cofactor for phosphorylated hesperidin could be found in human or rabbit serum. The addition of sera obtained from rabbit blood before and at various times after the intravenous administra-

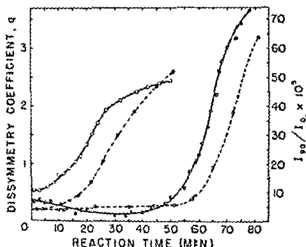


Fig 9. Scattering data for polymerizing fibrinogen solutions in the presence and absence of phosphorylated hesperidin. Curves for control mixture containing 0 2 mg/ml fibrinogen and 0.02 units/ml thrombin in phosphate buffer, pH 7 4 and u = 0 3, ○ = q measurements, ● = I_{90}/I_0 measurements. Curves showing the effect of the zero time addition of 0 5 ml of 1% phosphorylated hesperidin to standard reacting mixture; ◐ = q measurements, ◑ = I_{90}/I_0 measurements Total volume of solutions = 52 ml

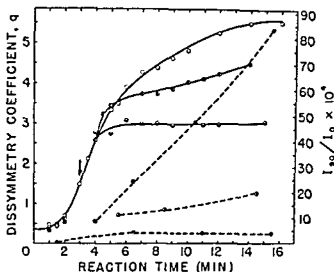


Fig. 10. Scattering data for polymerizing solutions in the presence and absence of phosphorylated hesperidin and heparin. Curves for control mixture in phosphate buffer, u = 0.1, ○ = q measurements; ● = I_{90}/I_0 measurements. Solution stirred at t = 2.5 min. The q vs. t curves for the additions of phosphorylated hesperidin and heparin (0.5 ml of 1% solutions), at t = 3 min, to the standard reacting mixture are represented by ◒ and ◐ respectively, the I_{90}/I_0 vs. t curves (dashed) by ◓ and ◑ respectively. Other conditions were as in fig 1.

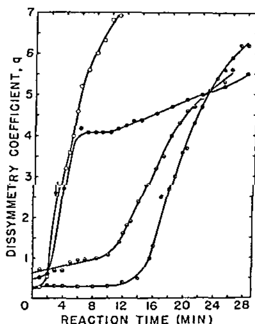


Fig. 11. Scattering data showing the effect of 9 6 mg/ml phosphorylated hesperidin on the initial and intermediate stages of the fibrinogen conversion and also the effect of phosphorylated hesperidin serum mixture at t = 0 min ○ = curve for control stirred at t = 3 min. Phosphate buffer pH 7 4, [illegible] of 0.5 ml 0.1% phosphorylated hesperidin to standard reacting mixture, u = 0 1.
● = at [illegible]

tion of varying doses of phosphorylated hesperidin to the fibrinogen-thrombin system at zero reaction time affected the induction time and degree of conversion in direct proportion to the concentration of residual phosphorylated hesperidin in the blood. No attempt to evaluate the possible clinical usefulness of hesperidin as an anticoagulant has been undertaken thus far.

The use of anticoagulant drugs in the treatment of cerebral thromboembolism has been under study since our preliminary report in 1946 (25). This seems logical as an endeavour to a) prevent propagation of the original thrombus which might occlude additional branches of the involved artery, thus increasing the size of the infarcted area, b) prevent the development of additional thrombi in other vessels a not uncommon occurrence in the brain; c) encourage the more rapid disintegration of the original thrombus by the enzyme systems in the blood which may have a freer action in the presence of adequate anticoagulant therapy.

Risks which must be evaluated include a) an error by the diagnosis of thrombosis or embolus when it is actually hemorrhage which may be aggravated by anticoagulants; b) hemorrhage frequently encountered in all infarcts. This type of hemorrhage is rarely if ever aggravated by anticoagulant therapy when it occurs in other tissues such as the heart, lungs or kidneys, but less is known about its occurrence in the brain during such administration, c) hemorrhage elsewhere in the body—a calculated and well understood risk inherent in all anticoagulant therapy.

In the treatment of embolism several additional factors must be considered. Since most cerebral emboli arise from mural thrombi in the heart, either secondary to old rheumatic heart disease with auricular fibrillation, or to myocardial infarction, the original thrombus requires serious attention Decompensation should be actively combatted since it encourages thrombosis and secondary embolism. The existence of the original thrombus constitutes an additional indication for anticoagulant therapy The patient may survive the first embolus only to succumb to succeeding ones arising from the same source, unless the tendency to propagation is successfully interrupted

Recently a new aspect of this phenomenon has been encountered which requires additional study and thought. There have been a number (although the total is unknown) of cerebral emboli as well as emboli to other sites in the body which have occurred at the time of surgery for mitral commissurotomy. We have seen 10 such instances in the recent past. Such emboli may produce hemiplegia or other serious complications as was seen recently in a patient in whom multiple emboli produced aphasia with a simultaneous gangrene and loss of a foot. Embolization has usually followed the breaking up of a friable and actively propagating thrombus within the left atrium Pathologic studies have shown that mural thrombi in the hearts of patients treated for 10 days or more with anticoagulants tend to be more smoothly sealed over with a fibrin coating, and to possess fewer friable and irregular fibrillating tails. It appears logical. therefore, to place patients on anticoagulants for from 10 to 30 days in preparation for a commissurotomy despite the present lack of statistical proof of its value. Because of the relative rarity of these complications such conclusive proof may not be forthcoming for some time

Further experience with the treatment of cerebral thromboembolism with anticoagulants. In 1946 (24) and 1947 (26) we reported preliminary experience with the use of dicumarol in the treatment of patients with rheumatic heart disease with auricular fibrillation and multiple emboli These observations have been confirmed (27, 28, 29, 30) We have recently reported more comprehensively on our experiences (31) and have analyzed the course of 57 patients who have suffered from cerebral thromboembolic episodes and have thereafter been treated with anticoagulants (32) This series consists of 31 patients with rheumatic

heart disease, 29 of whose hearts were in auricular fibrillation, 19 with cerebral thrombosis or embolism on the probable basis of arteriosclerosis of the cerebral or of the coronary arteries with secondary myocardial infarction, and 7 patients with a variety of diagnoses in whom cerebral thromboembolic complications have occurred.

Table 1 shows that in the period of 163 months and 19 days after their first thromboembolic episode and before anticoagulant therapy the 31 patients with rheumatic heart disease experienced 137 embolic episodes, 16 of which were cerebral in location. After anticoagulant therapy was started, during a total period of 709 months and 22 days (a much longer period), this same group of patients experienced only 11 embolic episodes, 4 of which were cerebral in location.

Table 1

Thromboembolic episodes in 31 patients with rheumatic heart disease

Number of patients	Total patient months	Total thromboembolic episodes	Cerebral vascular
Before anticoagulant therapy			
31	463 months 19 days	137	46
During anticoagulant therapy			
31	709 months 22 days	11	4

Only one embolic episode occurred when the prothrombin time was within the range considered to produce optimal anticoagulant protection, namely 20–40 seconds (control time 15 ± 1 seconds)

One group of 6 patients with rheumatic heart disease and auricular fibrillation who remained on anticoagulants continuously for 159 patient months suffered no thromboembolic episodes. *This was in contrast to 16 episodes within 45 patient months* prior to anticoagulant therapy

When anticoagulant therapy was interrupted, serious thromboembolic complications occurred in 10 of 12 patients with rheumatic heart disease in whom therapy was not continuous (table 2). 5 of this group died and in 4 instances death was directly related to thromboembolic complications arising during the period of interruption of anticoagulant therapy. Two of the results of interrupted therapy follow

Patient No 4, a 41 year old
before valvulotomy He had
anticoagulants for a period o
1 month and 3 days prior to t[illegible]
tion a thrombus was found in the auricular appendage which was not flushed out, as is now done routinely. When the patient recovered from the anesthesia it was found that he had a right hemiparesis. He was immediately restarted on anticoagulants and has had no further embolization in the subsequent 43 months to date.

In some individuals embolization may occur in rapid succession, and patient No. 43 is an example.

This patient had experienced
were instituted *on december* 6t
decided to forego this therapy.
later disintegrated and the frag[illegible]

For the 4 years since this incident she has remained on dicumarol. Except for one episode of dizziness and numbness and coldness of the right hand, lasting only a few minutes, which occurred at a time when her prothrombin time was low, she has experienced no other complications

4 of the 6 deaths occurred among those with rheumatic heart disease who were not given anticoagulants continuously.

Patient No. 44 was a 47 year old white female who developed auricular fibrillation in 1941 and experienced her first embolic episode that year. Subsequently, over the next 5 years, she experienced at least 14 clinically recognizable embolic phenomena. After rapidly occurring emboli to the brain

coagulants she was re-admitted to New York Hospital with pulmonary and mesenteric emboli. She

visits. 40 days later the patient had another pulmonary infarction and she was re-admitted. She received anticoagulants for 6 days at which time the prothrombin time was 43.5 seconds. She coughed up clots of blood and anticoagulants were discontinued. Vitamin K was given intravenously on 3 different occasions because of severe hemoptysis. The patient received no more anticoagulant therapy and she expired April 14th, 15 days after her 12th admission. At postmortem examination there was an anemic infarct in the brain, and an old organized mural thrombus in the left atrium, and a cast of clotted blood was found to occlude the left main bronchus

Another patient, No. 27, had clinically recognizable emboli, 2 of which were cerebral. He was given anticoagulants 22 days following an embolus to a renal artery, and because the prothrombin time had become elevated beyond a safe level, the patient received vitamin K and anticoagulants were discontinued. They were not restarted after the prothrombin time returned to a safe range. The patient expired after a series of pulmonary emboli which were confirmed at postmortem, having been without anticoagulants for 27 days.

A 30 year old white female, patient No. 12, had 3 embolic episodes, one pulmonary and one cerebral, occurring 3 days apart. After the cerebral embolus heparin was begun. After 48 hours the spinal fluid was re-examined and found to be xanthochromic. Anticoagulants were discontinued and 20 days later the patient had another severe pulmonary infarction Anticoagulants were restarted. The patient died 11 days later and at postmortem an anemic infarct was found in the brain and multiple emboli within the pulmonary arteries The prothrombin time on the day of death was 24 seconds.

Further examples of this nature are summarized in table 2. Many of these experiences represent our first trials with this method of attack on the problems presented by patients with a strong tendency to thromboembolic complications Today with additional experience the results have markedly improved.

Thromboembolic episodes associated with arteriosclerosis. 19 Patients who suffered from cerebral vascular accidents believed to be on the basis of embolization arising from a mural thrombus secondary to myocardial infarction, or to thrombosis of cerebral arteries, were treated with anticoagulants 8 of these patients suffered 13 myocardial infarctions preceding other thromboembolic episodes; 13 of the 19 patients were hypertensive. In 248 months and 13 patient days before anticoagulant therapy 48 thromboembolic episodes occurred, 25 of which were cerebral. During 287 months and 10 patient days of anticoagulant therapy the same patients suffered only 8 thromboembolic episodes of which 2 were cerebral—as in the cases of old rheumatic heart disease, a striking reduction.

Although a sharp total reduction in thromboembolic complications did occur, the majority of these complications happened when the prothrombin complex time was within the therapeutic range of 20–39 seconds. This might be misinterpreted were it not pointed out

zone.

se the

shown

Table 2
Thromboembolic episodes in patients with rheumatic heart disease during intermittent anticoagulan therapy

Case number	Emboli before anti-coagulant therapy	Patient months emboli occurred	Initial period of treatment		Interruption		Emboli	Further periods of treatment		Emboli
			months	days	months	days		months	days	
3	4	36	42			9	2	30		1 death
4*	4	9	14		1	3	1	43		0
12	3	15 days		2		20	1		12	death
27	5	24	3	20		27	2 death			
28	4	21	7			14	1	17		0
31	1		5	13	2		1	13		0
34	3	3	10			*	2	3		0
43	20	132	42		1		1	42		2*
44	17	58	1	13	1	25	2		15	
					1	10	1		6	
						7				death
47*	2	2		16		8			2	death
50	1		3		2		0	69		0
55	4	48	3			7	0	87		0

* Cardiac surgery performed during interruption

Table 3
Thromboembolic episodes in 19 patients with generalized arteriosclerosis

Number of patients	Patient months	Total thrombo-embolic episodes	Cerebral vascular
Before anticoagulant therapy			
19	248 months 13 days	48	25
During anticoagulant therapy			
19	287 months 10 days	8	2

that the risk of thromboembolization is much greater per patient day at levels of prothrombin complex time below 20 seconds than between 20 and 39 seconds (34).

The distribution according to location of complications before and after anticoagulant therapy is shown in table 4. As in patients with rheumatic heart disease, there is a striking relationship between the recurrence of thromboembolic episodes and the intermittent use of anticoagulants There were 7 patients in this ... intermittently and in each instance interruption ... thromboembolic complications. The following ca...

Patient N ... infarction w... lants were begun ... therapeutic levels on 6 occasions. The ... 30 days. Anticoagulants were discontin... oped pain and coldness in the left low...

Table 4
Thromboembolic episodes in 10 patients with generalized arteriosclerosis

	Before anticoagulant therapy	After anticoagulant therapy
Cerebral vascular . .	25	2
Myocardial infarction .	13 (in 8 patients)	0
Renal infarct . . .	2	4(?)
Pulmonary	2	2
Peripheral	6	0

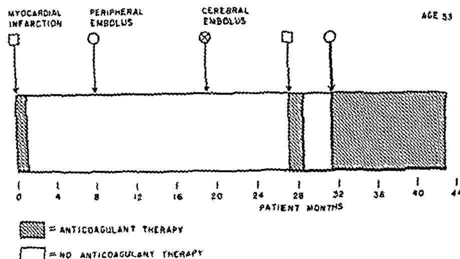


Fig 12. Relationship of intermittent use of anticoagulants to recurrent thromboembolic episodes as shown by patient No 9

given. 11 months after this episode the patient developed evidence of a left hemiparesis which was transient—the only residual being a left facial weakness 8 months later the second myocardial infarction occurred in the posterior base, and the patient was again placed on anticoagulants, this time for 40 days. On discharge anticoagulants were again discontinued and 3 months later he developed sudden coldness and pain in the entire right lower extremity; an embolus was removed from the right femoral artery and anticoagulants were reinstituted, the patient has remained under this therapy since December 15th, 1953, without further incident.

Patient No 52, a 54 year old white female with known hypertension for 10 years, in 1950 had 2 myocardial infarcts requiring hospitalization, but no anticoagulants were given (fig 12). In July, 1951, she was admitted to New York Hospital for anticoagulant therapy following embolization to a digital artery of the right 3rd finger. She was discharged on anticoagulants on which she continued for 46 days. Because of difficulty in travelling the patient discontinued therapy. 7 months later she was re-admitted with another myocardial infarct and anticoagulants were resumed She remained on anticoagulants until October 31st, 1952, when she was re-admitted because of severe epistaxis and evidence of a pulmonary infarction Stool examinations at this time were guaiac positive. The prothrombin time was 35 5 seconds. Anticoagulants were discontinued. 10 days later she developed evidence of a left hemiparesis. During the 3 weeks preceding this admission 3 of the 6 determinations were below the therapeutic range and may have been a contributory factor in the pulmonary infarction which followed The patient made a satisfactory recovery and was followed by the home care service of New York Hospital for 3 months, remaining on anticoagulants during this period without further difficulties.

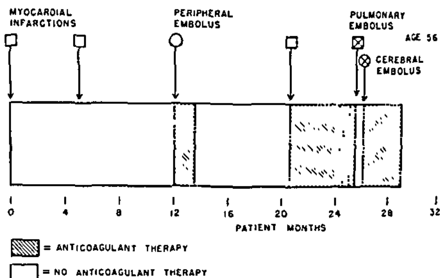


Fig. 13. Relationship of intermittent use of anticoagulants to recurrent thromboembolic episodes as shown by patient No. 52.

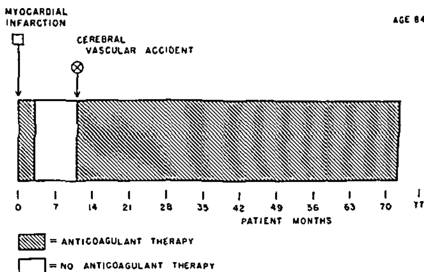


Fig. 14. Relationship of intermittent use of anticoagulants to recurrent thromboembolic episodes as shown by patient No. 20.

Patient No.
She was hospı
had a cerebral
for
T
83]
on anticoagulants
at prothrombin levels considered to be therapeutically satisfactory.

Hemorrhagic complications. A total of 27 hemorrhagic complications occurred in 9 patients, most of them minor in nature. It is of interest that the instances of cerebral hemorrhage

occurred in patients who were hypertensive and that in the 2 patients who expired intramuscular heparin was the anticoagulant used. Recently *MacMillan* and *Brown* (33) reported a higher incidence of hemorrhagic complications following the use of intramuscular heparin than that experienced when heparin was given by intravenous route or when another anticoagulant was employed. The other patient who experienced intracerebral bleeding made a complete recovery. There was one instance of increased menstrual flow in this group. Following a diagnostic dilatation and curettage there was no further episode of excessive bleeding and the patient has remained on anticoagulants for 6 years with no further complications.

Cause of death. In the total series of 57 patients there were 13 deaths. Of these 2 occurred, as has been previously discussed, because of hemorrhagic complications. The causes of death in these patients is listed in table 5. 7 of these patients were still on anticoagulants at the time of death, the complication resulting fatally, having occurred during a period when anticoagulant levels were inadequate 4 patients were under adequate anticoagulant therapy at the time of death, the immediate cause of death, however, being unrelated to such therapy.

Table 5
Cause of death

	Cerebral vascular disease	Rheumatic heart disease with embolization
Congestive heart failure	4	
Cerebral hemorrhage	1	1
Cerebral emboli		1
Cerebral thrombosis	1	
Fractured hip	1	
Postvalvulotomy, ventricular tachycardia		1
Pulmonary emboli		3

It should be recognized that all patients in this series were suffering with severe heart disease and/or vascular disease, and from recurrent thromboembolic complications. The risk of complications of many types is inherent in the natural history of such diseases. The objective of therapy is the reduction of their incidence, but complete elimination of them is not as yet possible.

From the experience gained in studying this group of patients it is evident that anticoagulants may be utilized in the treatment of patients who have had cerebral vascular accidents due to thromboembolic complications. The precautions in the use of these drugs have been adequately discussed in previous communications from our group and in many others.

The number of thromboembolic episodes actually occurring exceeds those diagnosed clinically This has been confirmed by the report of necropsy material made by the committee on anticoagulants of the American Heart Association (34). These findings were further substantiated in a group of 98 patients coming to necropsy with diagnoses of cerebral hemorrhage, cerebral thrombosis and embolism during the years 1942–1952 on the second medical (Cornell) division of Bellevue Hospital (table 6). Of the 46 patients with anemic infarcts due either to thrombosis or embolism, 23 (50%) exhibited evidence of 50 major thromboembolic complications other than that occurring in the brain. These

Table 6
Major thromboembolic episodes in 98 patients with cerebral vascular diseases autopsied at Bellevue Hospital, 1942–1952

Total number of patients	Diagnosis	Patients with complications	Number of major thromboembolic complications
46	Cerebral thrombosis or embolism	23	50
52	Cerebral hemorrhage	17	23

included pulmonary emboli, myocardial infarction, occlusion of the inferior vena cava, femoral vein, renal artery, and the lower abdominal aorta. In many instances the immediate cause of death was thought to be the thromboembolic complication.

52 of these patients had evidence of hemorrhagic involvement in the brain. In 17 of *these there were in addition 23 major thromboembolic complications. From these* observations it seems reasonable to assume that these episodes represent the manifestation of a severe disturbance in the clotting mechanism, which may result in hemorrhage or clotting or even both simultaneously, and which is strongly influenced by the local factor affecting the endothelial lining of the vascular system. These factors are as yet incompletely understood.

It is difficult or impossible to obtain conclusive evidence which indicates that the use of anticoagulants has influenced the immediate course of a specific patient after a cerebral vascular accident has occurred. Therefore experience with a group of patients over a period of time has been reported In a summary (table 7), 57 patients, during a period of 795 patient months before beginning anticoagulant therapy, experienced 205 thromboembolic episodes, 81 of which were cerebral in location Following institution of anticoagulant therapy, during a period of 1162 patient months, these same patients experienced 23 thromboembolic episodes of which 6 were cerebral in location.

Table 7 Summary

Number of patients	Patient months	Total thrombo-embolic episodes	Cerebral vascular
Before anticoagulant therapy			
57	795	205	81
During anticoagulant therapy			
57	1162	23	6

Conclusions

1. The indications and contraindications for anticoagulant therapy are becoming crystallized.

2. A list of known anticoagulants has been classified into a) those which have been found to be usable, b) those not safe, c) those still under study.

3. Animal and human studies with marcoumar have been reported.

4 Marcoumar is an acceptable anticoagulant for therapeutic purposes in man

5. The time of onset of action is slightly slower than tromexan and more rapid than dicumarol.

6. The duration of action is more prolonged than that of dicumarol.

7. The prolongation of the proconvertin time occurs first, then the prothrombin complex time, and lastly the prothrombin time.

8. The average dosage of marcoumar in man is 21 mg for the 1st day, 9 mg for the 2nd day, and 3-6 mg daily thereafter.

9. There are variations in the requirements of different patients, and prothrombin complex time tests or two-stage tests are essential for proper control of this therapy. This is true for all coumarin compounds.

10. Phosphorylated hesperidin has been found to have anticoagulant properties similar to those of heparin, and studies in vivo and with light-scattering techniques have been reported.

11. Phosphorylated hesperidin acts by interfering with the conversion of fibrinogen to fibrin by thrombin.

12. No cofactor similar to the heparin cofactor has been found for phosphorylated hesperidin.

13. On the basis of the case records of 57 patients with cerebral vascular damage, associated with thromboembolic episodes, who have been treated with anticoagulants, the following conclusions appear justified

a) It has been demonstrated by this series that anticoagulants may be used in the treatment of patients with cerebral vascular accidents, not due to hemorrhage, without excessive risk.

b) In this series the use of anticoagulants resulted in a marked reduction of thromboembolic complications, including those involving the cerebral circulation.

c) This was accompanied by a similar reduction of thromboembolic complications involving other portions of the vascular system.

d) There is evidence that the criteria for the selection of patients with cerebral vascular accidents to be treated with anticoagulants should be more clearly defined Further study of this problem is indicated for a more complete evaluation of the efficacy of this treatment.

1. *Koller, F.*, and *Jakob, H.* Schweiz med. Wschr. 83, 476 (1953) – 2. *Jurgens, R.* Schweiz med. Wschr. 83, 471 (1953) – 3 *Matis, P.*. Arztl. Forsch 7, 298 (1953). – 4 *Hartert, H.*, and *Hartert, I* Klin. Wschr 31, 852 (1953) – 5. *Thies, H A* Medizinische 1953, 1434 – 6 *De Nicola, P., Colli, A*, and *Rosti, P.* Haematologica 37, 1953. – 7 *Bourgain, R, Todd, M, Symons, C., Herzig, L.*, and
erman, R. S, Stahmann, M. A, Sullivan, W. R,
J biol. Chem 142, 941 (1942) – 9. Medical Legal
Bourgain, R., Todd, M, Symons, C, Herzig, L, and *Wright, I S.* Prepared for publication – 11. *Axelrod, J., Cooper, J. R*, and *Brodie, B. B.* Proc. Soc. exp. Biol (N.Y) 70, 693 (1949) – 12 *Brodie, B, Wiener, M, Burns, J. J., Simpson, G*, and *Yale, E. K.* J. Pharmacol 106 (1952) – 13 *Shapiro, S.* Exp. Med Surg 2, 103 (1944). – 14. *Scarborough, H.*, and *Bacharach, A L* Vitam and Horm. 7 (1949). – 15 *Beiler, J. M.*, and *Martin, G J.* J. biol Chem. 174, 31 (1948) – 16. *Martin, J G., Brendel, R*, and *Beiler, J. M* Arch int. Pharmacodyn 96, 124 (1953). – 17. *Cohen, H., Freedman, H, Kleinberg, W, Eisler, M.*, and *Martin, G.* Proc. Soc exp Biol (N Y.) 82, 749 (1953) – 18 *Beiler, J. M, Brendel, R.*, and *Martin, G. J* · Amer. J Pharm 125, 361 (1953). – 19a. *Bourgain, R, Symons, C, Todd, M.*, and *Wright, I. S.* Prepared for publication. – 19b *Sheppard, E., Bourgain, R, Symons, C*, and *Wright, I. S.* Arch Biochem. Biophys 50, 224 (1954) – 20 *Kay, J. H., Hutton, S B., Weiss, G N.*, and *Ochsner, A.* Surgery 28, 24 (1950) – 21. *Meyer, K.* Physiol. Rev. 27, 335 (1947) – 22. *Klein, P. D*, and *Seegers, W. H.* Blood 5, 742 (1950) – 23 *Sheppard, E*, and *Wright, I. S.* Arch. Biochem. Biophys. (in press) – 24. *Sheppard, E, Imperante, J*, and *Wright, I. S* Prepared for publication. – 25. *Wright, I. S*. Trans. Stud. Coll. Phys. Philad. Series 4. 15 (1947). – 26 *Wright, I S*, and *Foley, W. T.* Amer J. Med. 3, 718 (1947). –

27. *Foley, W. T.*, and *Wright, I. S.*: Amer. J. med. Sci. 217, 136 (1949). – 28. *Foley, W. T.*, and *Wright*,
med. Ass. 143, 870 (1950) -
– 31. *Tulloch, J.*, and *Wright*,
...r. vasc. Dis. Princeton (New Jersey), 1954. To be published. – 33. *MacMillan* and *Brown, K. W. G.*: Canad. med. Ass. J. 69, 279 (1953). – 34. *Wright, I. S.*, *Beck, D. F.*, and *Marple, C. D.*: Myocardial Infarction; Clinical Manifestations and Treatment with Anticoagulants. A Report of the Committee on Anticoagulants of the American Heart Association. Grune & Stratton, New York (in press).

Summary. The use of anticoagulants in the treatment of thromboembolic conditions has now become accepted and well established. Early investigation was confined to the use of heparin and dicumarol. Today, however, we have a large variety of anticoagulants to select from. The action of most of the coumarin derivatives is very similar, but there are some deviations in rapidity of action and cessation of action and undesirable reactions. This discussion will include information regarding the most widely used of the present day anticoagulants, their dosages, indications and contraindications.

Zusammenfassung. Die Verwendung von Antikoagulantien bei Thrombosen und Embo-

aber es bestehen gewisse Unterschiede hinsichtlich Eintritts und Aufhörens der Wirkung sowie bezuglich der Nebenerscheinungen. Der Referent berichtet uber die heute am meisten benutzten Antikoagulantien, ihre Dosierung, Indikationen und Kontraindikationen.

Résumé. L'emploi des anticoagulants dans les thromboses et les embolies est aujourd'hui accepté et répandu. Alors qu'au début, les recherches se limitaient à l'héparine et au dicoumarol, nous disposons actuellement d'un choix très varié d'anticoagulants. L'action de la plupart des dérivés de la coumarine est très semblable, mais il y a quelques différences quant au temps de latence et à la persistance de l'effet après cessation du traitement. L'auteur rappelle la posologie, les indications et les contre-indications des anticoagulants les plus utilisés actuellement.

Discussion

E. F. Hueber, Wien (Österreich): Es wird uber di
phlebitis, akutem Myokardinfarkt, peripheren arter
von Patienten mit Coronargefäßerkrankung, Zuständ...
deten Herzklappenfehlern mit einem neuen Anticoagulans, Marcumar, berichtet. Durch eine solche Behandlung werden die Gefahren thromboembolischer Komplikationen vermieden oder zumindest erheblich eingeschränkt. Fur ausgewählte Patienten, bei denen die Gefahr von Thromboembolie besteht, wird Behandlung auf unbestimmte Zeit mit Antikoagulantien gefordert. Eine genaue Kontrolle des Prothrombinspiegels bei ambulanten Patienten einmal wochentlich ist notwendig. Bei den 49 Patienten kam es nach Einsetzen der Behandlung während einer Beobachtungsdauer bis zu 4 Jahren nur in einem einzigen Falle zum Wiederauftreten einer Embolie. Es wurden keine lebensgefährlichen Blutungszwischenfalle beobachtet.

Unusual Experiences with Anticoagulant Therapy and the Principles they Represent

J. H. Olwin

Department of Surgery, the Presbyterian Hospital of the City of Chicago (U.S.A.), affiliated with the College of Medicine, University of Illinois

The administration of anticoagulants is a relatively new form of therapy and the principles governing it are still in the developmental stage. Differences in the various drugs, particularly their bio-transformation, absorption, storage and excretion and the lack of standardization of the methods for their control are important factors in the degrees of acceptance of this form of therapy among clinicians. Out of the experience of many investigators thus far, however, have developed certain principles governing the safe and effective administration of anticoagulants. It is the purpose of this paper to present some of the more unusual experiences of the author in the administration of this form of therapy and to point out the principles they seem to represent.

Case 1. S. A., a 50 year old white male, had lost the vision in his right eye at age 11 as a result of a fireworks accident. In September 1948 he developed a thrombosis of the central retinal vein in his left eye with blurring of the entire field and vision of 0.6+3 After about 2 weeks he was placed on dicumarol therapy. One month later his vision had returned to 1.0 and the anticoagulant was discontinued. In June of 1949 a thrombus developed in a tributary of the central retinal vein, the intraocular tension increased slightly and miotics were instituted He required a bright light for reading and did not drive a car at night. By the last of July the central retinal vein was completely occluded

the point that he had difficulty carrying on his work as a draftaman The retinal veins were engorged, there was an edema of macula and the disc edges were indistinct.

In order that the patient might be under complete anticoagulant control he was hospitalized (November 25th, 1949) and his dicumarol was supplemented with heparin given intravenously every four hours. Prothrombin determinations were made every day or every other day, an interval of six

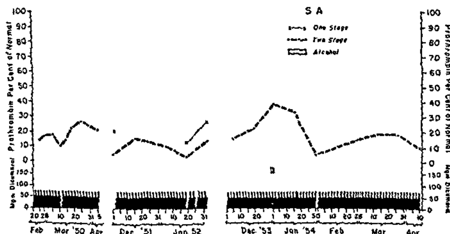


Fig. 1. Prothrombin levels on patient No 1 over a period of months (unfortunately, the therapy re-

hours elapsing between the last dose of heparin and the drawing of the blood (1). Twelve days after such therapy was started the retinal changes had largely subsided, his visual field had increased and his vision was 0.8—3. One month later it was 0.8+1. When his prothrombin became stabilized within the therapeutic bracket he was discharged from the hospital. He has since remained on dicumarol, his prothrombin level being determined at intervals of 2 weeks and remaining between 10 and 20% most of the time. His vision October 6th, 1951, was 1.0+3. He has had no further difficulty. It is of interest that his prothrombin rose above the 30% level during one holiday season when he took small amounts of alcohol.

Comment This case well illustrates a number of principles of anticoagulant therapy, namely: 1. the need for absolute control in some patients, 2 the difficulty that may be encountered in establishing satisfactory control at times, and 3. the ease with which it may be continued at other times. 4. the advantage of the use of both the one-stage and two-stage prothrombin methods, particularly in certain instances (1) (fig. 1), 5. the efficacy of anticoagulant therapy in preventing recurrent thromboses, 6. the safety of long term out-patient anticoagulant therapy and 7. the influence of small amounts of alcohol on the prothrombin level. The possibility cannot be ruled out that the protean influences of heparin on the clotting mechanism were factors in the improvement of the eye pathology in this patient. His continued well being on dicumarol therapy, however, would indicate that they are not permanently necessary. The influence of small amounts of alcohol on the prothrombin level during the administration of prothrombin depressants is interestingly illustrated by the case of a priest under our care who was maintained satisfactorily on dicumarol over a period of years. During two lenten seasons his prothrombin fluctuated widely, going up shortly after lent began and varying, despite increased doses of dicumarol, until after Easter It was not until the third season that we awakened to the fact that he was celebrating more than the usual number of masses during these periods and the required draining of the chalice at the end of each mass increased his alcohol intake sufficiently to throw his prothrombin level into imbalance

Case 2. G C., a 67 year old male entered the Presbyterian Hospital on August 31st, 1948, with coronary heart disease, left bundle branch block, myocardial insufficiency and auricular fibrillation A prostatic obstruction necessitated the insertion of an indwelling catheter on September 5th. On September 9th he developed showers of pulmonary emboli, presumably from mural cardiac thrombi and was placed on anticoagulant therapy on the same day The emboli stopped and his condition improved to the point where prostatic resection seemed reasonably safe. The dicumarol was stopped on September 23rd and on October 8th, about the time resection was to be done, the patient developed a massive pulmonary embolism and it was thought he would die. His prothrombin had been 78%, one-stage on September 27th. On October 8th it was 80%, two-stage. Heparin and dicumarol were

to surgery and intravenous heparin (80 mg every 4 hours) was re-instituted 6 hours post-operatively No unusual bleeding developed in the period following his resection and he left the hospital November 3rd, 1948. He was re-admitted on November 17th complaining of blood in the urine for 4 days His urine showed an occasional clot and definite though faint gross hematuria. The prothrombin level was 20%, two-stage, Hb 11 g and the erythrocytes numbered 3,620,000. His urologist considered the bleeding no more than that encountered occasionally in cases of transurethral prostatic resection and because of the fear of further emboli dicumarol was not discontinued. The day after admission his prothrombin was 17%, and the urine was clear on that day. He has remained on dicumarol for 5½ years without evidence of embolism or bleeding His auricular fibrillation has continued, and he has had borderline decompensation on a number of occasions during this period There has been no evidence of liver damage.

Comment: The course of this patient illustrates a number of principles of anticoagulant therapy, namely: 1. the effectiveness of this form of therapy in preventing emboli, 2. its safety in cases of "open-surface" surgery such as transurethral prostatic resection, 3. the

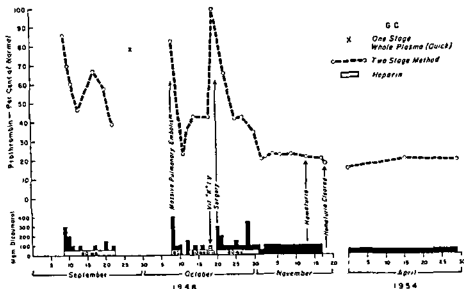


Fig. 2. Significant portions of the course of patient No 2
The case report records the legend in detail.

bleeding to the drug. In all probability it contributed to the condition but in view of the clearing of the urine without an appreciable change in the dicumarol dosage or prothrombin level, it could hardly be considered the cause. In our hospital open surface surgery has been carried out safely on a number of occasions in the presence of controlled anticoagulant therapy (2).

Texas, dicumarol was discontinued when the prothrombin level (one-stage) was found to be 10%. On her return to Chicago a prothrombin level (April 10th, 1953) was 51% (two-stage). Dicumarol was restarted though not on an emergency schedule On April 16th the prothrombin level was 46% (two-stage) About 5 30 a m. on April 20th she developed an embolism of the left superficial femoral artery, the first evidence of emboli since her original cerebro-vascular accident When she reached the hospital

above the upper limit of 30%, going as high as 44% (two-stage) There were no apparent ill effects from this period of "escape". On January 20th, 1954, she developed what appeared to be a small

wide fluctuation between 1 and 30% of normal. Because of this troublesome variation she was transferred to the indanedione, 2-diphenylacetyl-1,3-indanedione (dipaxin). This drug has a long recovery

hours elapsing between the last dose of heparin and the drawing of the blood (1). Twelve days after such therapy was started the retinal changes had largely subsided, his visual field had increased and his vision was 0.8—3. One month later it was 0.8+1. When his prothrombin became stabilized within the therapeutic bracket he was discharged from the hospital. He has since remained on dicumarol his prothrombin level being determined at intervals of 2 weeks and remaining between 10 and 20% most of the time. His vision October 6th, 1951, was 1.0+3. He has had no further difficulty. It is of interest that his prothrombin rose above the 30% level during one holiday season when he took small amounts of alcohol.

Comment This case well illustrates a number of principles of anticoagulant therapy namely: 1. the need for absolute control in some patients, 2 the difficulty that may be encountered in establishing satisfactory control at times, and 3. the ease with which it may be continued at other times, 4. the advantage of the use of both the one-stage and two stage prothrombin methods, particularly in certain instances (1) (fig. 1), 5. the efficacy of anticoagulant therapy in preventing recurrent thromboses, 6. the safety of long term out-patient anticoagulant therapy and 7. the influence of small amounts of alcohol on the prothrombin level The possibility cannot be ruled out that the protean influences of heparin on the clotting mechanism were factors in the improvement of the eye pathology in this patient. His continued well being on dicumarol therapy, however, would indicate that they are not permanently necessary. The influence of small amounts of alcohol on the prothrombin level during the administration of prothrombin depressants is interestingly illustrated by the case of a priest under our care who was maintained satisfactorily on dicumarol over a period of years During two lenten seasons his prothrombin fluctuated widely, going up shortly after lent began and varying, despite increased doses of dicumarol until after Easter. It was not until the third season that we awakened to the fact that he was celebrating more than the usual number of masses during these periods and the required draining of the chalice at the end of each mass increased his alcohol intake sufficiently to throw his prothrombin level into imbalance

Case 2. G. C., a 67 year old male entered the Presbyterian Hospital on August 31st, 1948, with coronary heart disease, left bundle branch block, myocardial insufficiency and auricular fibrillation

on September 23rd and on October 8th, about the time resection was to be done, the patient developed a massive pulmonary embolism and it was thought he would die. His prothrombin had been 78%, one-stage on September 27th On October 8th it was 80%, two-stage. Heparin and dicumarol were restarted immediately and no further emboli developed. Ten days after his embolism 72 mg of water-

because of the fear of further emboli dicumarol was not discontinued. The day after admission his
. He has remained on dicumarol for 5½
ar fibrillation has continued, and he has
during this period. There has been no

Comment: The course of this patient illustrates a number of principles of anticoagulant therapy, namely: 1. the effectiveness of this form of therapy in preventing emboli, 2. its safety in cases of "open-surface" surgery such as transurethral prostatic resection, 3. the

unsatisfactory. It is quite likely that the degree and length of time of the so-called "escape" are both important factors in whether or not recurrence develops. It is still uncertain as to what clotting factors, other than prothrombin, the so-called prothrombin depressants may influence but that such influence exists is reasonably certain (3, 4). The case also demonstrates the efficacy of anticoagulants in preventing embolism, the safety of long-term therapy, the extreme difficulty of control at times in some patients, the ease of transfer of patient from one prothrombin depressant to another (fig 3), and the advantage of the availability of both the one-stage and two-stage prothrombin methods, particularly in the difficultly controlled patient.

Case 4 J. C., a 34 year old white female with rheumatic heart disease, mitral stenosis and auricular

at the site of the incision, considered a possible hematoma, and a prothrombin level of 11% (two-stage) the dicumarol was stopped. The prothrombin gradually rose and on May 17th when it measured 67%, 9 days after the femoral embolism, she developed a left iliac arterial embolism. This was successfully removed and heparin re-instituted Dicumarol had been restarted two days earlier.

Heparin supplement was continued until the prothrombin reached therapeutic levels and subsequently whenever the level rose above the 30% limit. She left the hospital June 10th, 1950, her prothrombin level being 38% at the time. It was not recorded within the therapeutic bracket again until June 19th when it was 6%, two-stage, and 28%, one-stage. She was continued on dicumarol therapy, her prothrombin varying between 10 and 30% most of the time and occasionally going as high as 77%. On October 7th, I

Her Hb. was 10.

stage, and 19%, one-stage

and because her prothrombin level was not excessively low by either method of assay, vitamin K was not administered. Dicumarol was withdrawn, whole blood given to restore the Hb. to normal and

cause it. Her menstrual periods as a rule are not unusual Because of continued variation in her prothrombin levels she was transferred from dicumarol to phenylindanedione in August 1953. On Sep-

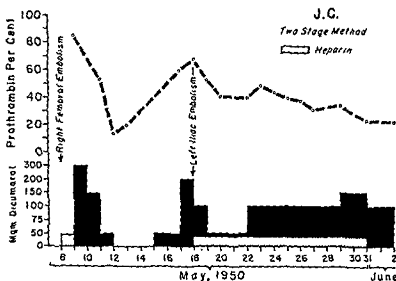
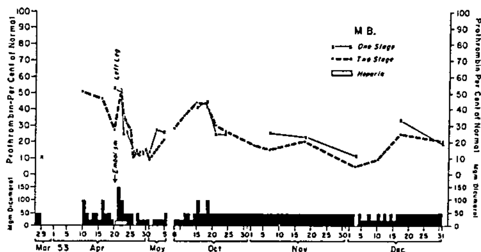


Fig. 4. Course of patient No 4 during and immediately following her first two episodes of embolism. The case report records the legend in detail.



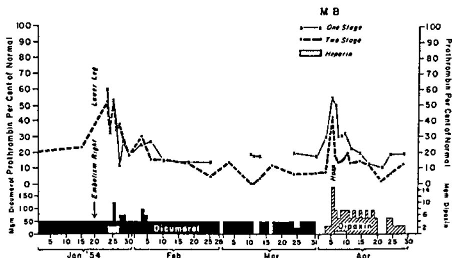


Fig 3. Significant portions of the course of patient No. 3. The case report records the legend in detail

remain above 30%
preferably be kep
many occasions, t...
most helpful. When the patient's prothrombin was below 10% by the two-stage a level of above 10% by the one-stage indicated that bleeding was not likely (1). The two-stage on the other hand is a more accurate measure of the prothrombin and provides for a more uniformly controlled level (1). (Note the marked fluctuations in the one-stage levels in fig. 3, January 25th to 30th.)

Comment: This case represents the importance in some patients, at least at some phases of their pathology and therapy, of absolute control and demonstrates that an adequate therapeutic bracket for one patient may be inadequate for another. It also suggests that what may be a satisfactory control at one time may at another, in the same patient, be

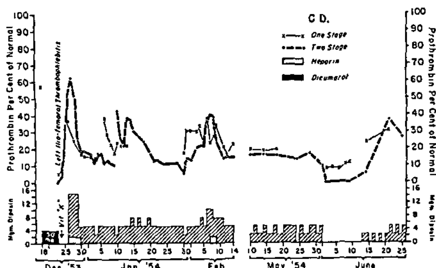


Fig. 5. Course of patient No 5 between December 18th, 1953 and February 14th, 1954 and between May 10th and June 26th, 1954. The details of the legend are recorded in the case report.

was receiving 50 mg of dicumarol daily at the time and this was continued until December 22nd when he noticed pain and swelling of his left leg. The same day he developed blood in the urine and in his expectorated material and nasal secretions.

He was admitted to the Presbyterian Hospital on December 23rd, 1953, with severe left ilio-femoral thrombophlebitis, temperature of 101.6° F and a severe hematuria. His prothrombin was less than 1%, two stage, and 6%, one stage.

Water-soluble vitamin K was given to elevate his prothrombin and he was treated otherwise with antibiotics and heat and elevation for his leg. On the following day his prothrombin was 4%, two-stage and 9%, one-stage. On the third day after admission it was 52% and 37% respectively. 2-diphenylacetyl-1,3-indanedione (dipaxin) was started at this time and heparin supplement added until the prothrombin level was satisfactorily controlled. The blood disappeared from his urine gradually, was grossly absent 6 days after admission and on January 2nd, 1954, showed no blood microscopically or chemically. Blood chemistry five days after admission showed a total protein of 7 22, albumen 3 70, globulin 3 52, and bilirubin direct 0.8 and total 1.6

His recovery was slow but progressive. On January 28th, 1954, a pain and numbness of the left ... say, the ... ary 16th, ... severity ... Despite ... ined low and not until after 20 days could he return to the pre-infection dosage.

Comment This case illustrates the fragility of the prothrombin control in certain patients ... The patient obviously had a moderate degree ... ode of thrombophlebitis in June 1953. Despite ... He was above the upper therapeutic limit when his "cold" developed in December and the elevated prothrombin along with the factor of infection encouraged a recurrence of the thrombophlebitis At the same or nearly the same time the insult to his liver became severe enough to lower his prothrombin to less than 1% and the hemorrhagic state developed. Water soluble vitamin K in the presence of liver

tember 11th, 1953, she underwent a cholecystectomy, the decontrol of her prothrombin depressant therapy being carried out by supplemental use of heparin until just prior to surgery. This involves the administration of heparin intravenously in proper dosage every 4 hours after the prothrombin depressant is withdrawn. At one point each day the interval between heparin doses is prolonged to 6 hours and the prothrombin level checked at this point. When it reaches a safe level surgery may be carried out, heparin being continued until 4 hours prior to the operation. Heparin and phenylindane dione were restarted post-operatively, the former being stopped when the prothrombin was properly controlled.

On March 16th, 1954, she underwent mitral commissurotomy. For certain reasons the principles of operative decontrol and recontrol were not rigidly adhered to and the patient's coagulation mechanism was incompletely controlled post-operatively. Three days after surgery she developed a pulmonary embolism. The influence of the particular type of surgery, involving the heart itself, may have been of major importance in its development. Of particular interest is the marked increase in her tolerance to phenylindanedione following the pulmonary infarction, her required daily dosage going from 50 mg pre-operatively to 300–400 mg after the embolism. One month later she still required an average daily dose of 175 mg and 4 months after surgery was taking approximately 75 mg each day. There has been no evidence of further embolism. Her course during and immediately following her first two embolic episodes is represented in fig. 4.

Comment: This patient illustrates the need for accurate anticoagulant control in patients with embolic phenomena and its effectiveness over a period of years. It also indicates that over a period of time the elevation of the prothrombin to levels well above the therapeutic bracket does not necessarily result in recurrence of emboli. The principle of the proper decontrol, as carried out twice in this patient prior to surgery, can hardly be overemphasized. One patient with a similar heart condition and long term anticoagulant therapy, who was not decontrolled in this fashion, suffered a fatal cerebral embolism after the withdrawal of dicumarol and just prior [illegible]
decontrol procedure in a m[illegible]
during the interim periods [illegible]
in this patient the consequences might have been disastrous. The increase in tolerance to prothrombin depressants following significant pulmonary infarction has been observed by Dr. *Oglesby Paul* of the Presbyterian Hospital Staff in two other patients and we have had one other such case. The chemistry of such a change is of interest. Before the advent of antibiotics when lobar pneumonia was not uncommon the frequency of thromboembolism in this disease was noted by a number of observers. Of all human tissue extracts, the lung in our experience, is second only to the placenta in thromboplastic activity. In the laboratory, the clotting activity of blood or plasma is directly proportional to the activity of tissue extracts added to it. Does the pathologic change of a large portion of lung tissue in vivo, by destruction, inflammation resolution and/or whatever other processes that take place, release into the bloodstream sufficient thromboplastin to bring about such an increase in drug requirement? And, in contra-fashion, what are the factors that neutralize such changes in tolerance which changes did not occur for instance in case 2 following his massive pulmonary embolism? One might postulate that his earlier multiple emboli had set up an immunity to such effects but at no time did he have an unusual tolerance to dicumarol.

Case 5. C. D., a 57 year old white male who had had a mild hepatic cirrhosis over a period of years developed an acute left femoral thrombophlebitis on June 28th, 1953. He had had an upper respiratory infection with pleuritis two weeks earlier. With rest, antibiotics and dicumarol he recovered without apparent residual effects and the dicumarol was continued after he left the hospital. Blood chemistry at the time showed a total protein of 7.62, albumen 4.70 and globulin 2.92. Bromsulfalein showed 2.2% retention of dye in 45 minutes, icterus index was 10 and the Hangar test showed a 3+ reaction at 48 hours.

He was well until December 17th, 1953 when he developed a severe upper respiratory infection. On December 18th his prothrombin level made at an outside laboratory was 56% (one-stage). He

Zusammenfassung. Es werden Krankengeschichten von 5 Patienten vorgelegt, die mit Antikoagulantien behandelt worden sind und darauf auf außergewohnliche Art reagiert haben. Diese Reaktionen weisen auf eine Anzahl von Prinzipien hin, die fur die richtige Therapie mit Antikoagulantien von Wichtigkeit sind, so unter anderem: die Wichtigkeit einer strengen Kontrolle; die Wichtigkeit von Eilkontrollen bei gewissen Notfällen; die Wirksamkeit von Antikoagulantien zur Verhutung von rekurrierender Thrombophlebitis, von Lungen- und peripheren Embolien; leichte Durchfuhrbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit der Dauertherapie, Instabilitat der Prothrombinniveaux bei gewissen prothrombinsenkenden Mitteln; therapeutisch individuelle Gruppen; Alkoholeinfluß und Wirkung von Infektionen und Stoffwechselstorungen auf den Prothrombinspiegel; Einfluß der Antikoagulantien auf die Menstruation, Reaktion einzelner Patienten auf verschiedene Antikoagulantien; die Raschheit, mit der sich bei ungenugender Kontrolle Thromben bilden und Embolien vorkommen; die Geschwindigkeit, mit der das Prothrombinniveau gehoben werden kann, prophylaktische oder therapeutische Verwendung von Antikoagulantien in der Chirurgie, besonders bei transurethraler Prostatektomie.

Résumé. Présentation des dossiers de 5 malades soumis à un traitement anticoagulant et ayant réagi d'une manière inhabituelle. Ces réactions permettent de fixer les principes suivants d'une thérapie correcte aux anticoagulants· contrôle strict, contrôle d'urgence dans certaines situations, efficacité des anticoagulants dans la prophylaxie de la thrombophlébite récidivante, des embolies pulmonaires et périphériques; facilité, sécurité et efficacité du traitement prolongé, instabilité du taux de prothrombine sous l'effet de certains anticoagulants, action de l'alcool, des infections et des troubles métaboliques sur le taux de prothrombine, influence des anticoagulants sur la menstruation, réactions des divers *patients aux différents anticoagulants, rapidité de formation des thrombus et des embolies* survenus lors d'un contrôle insuffisant; rapidité de normalisation du taux de prothrombine, l'administration prophylactique ou thérapeutique des anticoagulants en chirurgie, particulièrement lors de prostatectomie transuréthrale.

1. *Olwin, J H.* Surg. Gynec Obstet. 90, 423 (1950). – 2 *Olwin, J H, Papernial, F. B*, and *Merricks, J. W.* J. Urol. (Baltimore) 63, 303 (1950). – 3. *Koller, F, Loeliger, A.*, and *Duckert, F* Acta haemat. (Basel) 6, 1 (1951). – 4. *Ivanovic, N, Johnson, J. F, Olwin, J H.*, and *Seegers, W. H.* Proc Soc. exp. Biol. (N Y) 85, 496 (1954). – 5 *Pascale, L R*, and *Olwin, J H.* Circulation (N.Y.) 9, 230 (1954).

Thirteen Years' Experience of Heparin Therapy

G. Bauer

General Hospital, Mariestad (Sweden) – Director Prof G Bauer

Treatment of acute, deep venous thrombosis with intermittent injections of heparin was used—for the first time—at the Mariestad Hospital, Sweden. On October 1st, 1940, a plan for combatting this disease was put into action. The main features of this plan, as formulated at the time, were 1 earliest possible diagnosis of incipient thrombosis, 2. adequate treatment with heparin, 3 early mobilization of the patient.

This plan has now been followed for more than thirteen years. No detail of the diagnostic or therapeutic procedure has been changed and all the cases have been followed very closely.

is conjectural. The patient is not unlike a diabetic whose sugar metabolism is easily disturbed by infection and who requires special attention under abnormal circumstances. It is our intent to continue this patient's anticoagulant therapy for some months and to assay his prothrombin daily or every second day during any infection he may develop. When his anticoagulant is discontinued any infection will be considered an indication for a resumption of anticoagulants on an emergency prophylactic basis until the infection has subsided. At any time when he happens to be on anticoagulants and develops an infection he may, of course, ride a narrow channel between too much bleeding and too much clotting and his therapy will be governed accordingly. This patient, as did patients No. 1, 2 and 4, demonstrates the advantage of the availability of both the one-stage and two-stage tests. Of particular interest is the behavior of the prothrombin level after the second "cold" while the patient was on dipaxin (fig. 5, month of June). As noted earlier, a dose of it is early reflected in the prothrombin level and withdrawal of it provides a slow return towards normal. The fluctuation in prothrombin levels often encountered in the withdrawal and subsequent administration of prothrombin depressants is less often encountered with a drug with such characteristics than with one having longer induction and shorter recovery periods.

I wish to express my appreciation to Drs. *J. M Donegan*, *E. M. Barton*, *Oglesby Paul*, *S. G. Taylor*, and *W. E Thomas* for access to their case records and other data made available to me.

Summary. Reports are presented of 5 patients who have been and are at the present writing on extended anticoagulant therapy and who represent many of the principles of that form of therapy as they are understood today. Among them are:

1. The need for absolute control in some patients.
2. The difficulty that may be encountered in establishing that control at times
3. The ease with which it may be continued at other times.
4. The role of heparin in absolute control.
5. The advantage of the availability of both the one-stage and two-stage prothrombin methods from the point of view of safety and ease of control.
6. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing recurrent thromboses and emboli
7. [illegible]
8. [illegible]
9. [illegible] resection.
10. The effectiveness of vitamin K substances in elevating depressed prothrombin levels in the presence of adequate liver function and the slower response when the liver function is deficient.
11. The effect of infection on the prothrombin level during anticoagulant therapy, particularly in the presence of liver damage
12. The variation in the therapeutic prothrombin bracket from time to time and person to person.
13. The degree and length of time of the so-called "escape" as important factors in the recurrence of intravascular clotting.
14. The influence of the prothrombin depressants on factors other than prothrombin.
15. The ease of transfer of a patient from one anticoagulant to another.
16. The importance of proper pre-operative decontrol and early post-operative control of patients on anticoagulant therapy who require surgery.
17. The influence in some instances of significant pulmonary infarction on the tolerance to anticoagulants.

denoted as protracted heparin therapy. Thus, after the acute signs of thrombosis had subsided, we continued to give a dose of 100 or 150 mg every evening for a few days and then, at longer intervals, for about another week.

When a massive pulmonary embolism was the predominating symptom, the treatment was along the same lines as that already described. During the first 24 hours, however, we found it advisable to administer heparin (150 mg) every four hours. We also gave the customary antispasmodic agents.

It may be added that no determinations of the coagulation time were made in the course of routine heparin therapy. It has been shown, in both experimental and clinical investigations, that the coagulation time reaches extremely high levels during the first hours after the intravenous injection of heparin, with a fall almost to zero at the end of the four-hour interval between the injections. In our experience, the existence of these peaks does not appear to constitute any danger to the patient. On the contrary—as shown in a recent study—these peaks are, in fact, the probable cause of the far greater clinical effectivity of intermittent intravenous injections of heparin than of administration by the intramuscular route, when the coagulation curve never attains these high levels. Although definite evidence is not yet available, it seems possible that the strong physico-chemical effect of the high concentration of heparin in the blood on the loose, newly-formed clots may be the factor which so favourably influences the clinical course.

However this may be, no determinations of the clotting time were made in our patients. In our opinion, they serve no purpose and are therefore superfluous. As far as we are aware, their omission did not result in any overdosage of heparin.

Results in acute thromboembolism. During the 13-year period, 627 patients were treated with heparin according to the principles described. In the great majority of cases (about 95%) the course was uneventful. Oedema and tenderness to palpation generally subsided in a few days, and the temperature and pulse returned to normal after a further day or two; after this time the patients were ambulant, unless prevented by their primary illness The mean duration of recumbency was 4 4 days

Even in cases of pulmonary embolism, the course was much the same. Prior to any form

nptoms in

lominated.

7 of them

g, all these

being only

The even course of recovery was interrupted in various ways in some of 627 heparinized cases. An account of these irregularities follows.

Deaths. 5 deaths occurred The mortality rate was thus 0 8%. In 2 cases, there was a sudden and immediately fatal embolism some time after the cessation of regular heparin therapy. The situation had evidently been misjudged, and the thrombotic process had not yet cleared up when heparinization was discontinued. 1 patient had a fatal embolism a few hours after heparin therapy had been instituted for phlegmasia alba dolens. Finally, 2 patients died of supervening bronchopneumonia, all signs of both the pulmonary embolism and the leg thrombosis had previously subsided after heparin therapy.

Recurrences After apparently satisfactory results of heparinization a recurrence of the

jency was

sis spread

patients had

1. Early diagnosis

It was decided from the start not to rely on prophylactic measures but to wait until the

One of its aims was to avoid unexpected, suddenly fatal pulmonary embolism, i.e., to bring the patients under effective treatment while they were still in a state to benefit from it. This aim was achieved in 99.7% of the 629 cases of thromboembolism observed at the Mariestad Hospital. In 627 of them the condition was diagnosed and heparin administered. Only in two cases was the thrombotic process undetected and not even suspected until the occurrence of a sudden and immediately fatal pulmonary embolism.

The other object of early diagnosis was to allow treatment to be instituted at a sufficiently early stage to prevent the occurrence of late post-thrombotic complications. It is now an established fact that these sequelæ are caused by destruction of the valves in the superficial femoral vein, whereas thrombotization of the veins of the lower leg only has no such effects. Consequently, in order to prevent the appearance of sequelæ, it is essential to detect the thrombotic process at such an early stage that only the lower leg is involved. In 101 patients, phlegmasia alba dolens was already present on admission to our hospital. Obviously, the possibility of making an early diagnosis was ruled out in these cases. In

2. Heparin therapy

During the whole period covered by the investigation, heparin was the only anticoagulant in use. It was administered by intermittent intravenous injections. The brand used was the Swedish "Heparin Vitrum", which contains 100 international units per mg of water-free substance.

Technique Immediately after thrombosis (or embolism) had been diagnosed, 150 mg of heparin were injected. Depending on the time of day at which treatment was started, a further one or two doses of the same size were given. At least four hours were always

returned to normal—or was only a few tenths of a degree centigrade above normal—and the swelling of the leg and tenderness to palpation disappeared. The administration of heparin was thereafter decreased to two injections of 100 mg, and on the last day to an evening dose only. Treatment was then discontinued.

During the entire time, the patient was encouraged to move about freely in bed, and was made to perform a series of bending and stretching movements of the legs at intervals throughout the day. On the first day on which the doses of heparin were reduced, he was allowed to get up and to walk about a little with an elastic bandage on the affected leg. The length of time out of bed was increased every day. As a rule, the patient could be discharged from hospital two or three days after first getting up.

It was found to be of the utmost importance for the patients to get up when—or rather before—heparinization was discontinued. Most of the failures with heparin treatment can, in fact, be ascribed to neglect of this rule.

Obviously, this rule is inapplicable in certain cases, for instance when the primary disease necessitates recumbency. In such conditions, it has been our practice to give what we have

Summary. Intermittent intravenous injections of heparin for the treatment of acute, deep venous thrombosis were used for the first time at the Mariestad Hospital, Sweden. This form of treatment was started in October, 1940, and has been used continuously during the subsequent 13 years.

Altogether 629 cases of thromboembolism were observed. 2 patients died of a sudden pulmonary embolism from a previously undetected thrombosis. In the other 627 cases, heparin therapy was given. 5 deaths occurred, the mortality was thus 0.8%. In 622 cases, the course during treatment was mainly uneventful. The mean duration of recumbency was 4.4 days. Complications were infrequent A recurrence took place in 17 cases (2.7%) and a slight hæmorrhagic tendency was noted in 13 (2%).

Pulmonary embolism was present in 45 patients before the institution of treatment; all except 2 recovered.

The effect of heparin as a prophylactic against post-thrombotic sequelæ was investigated. Of 228 patients with venous thrombosis of the calf, only 1.3% were found to have severe sequelæ after a follow-up period of 2 to 10 years. In 64 cases in which the thrombus had spread to the thigh before heparin therapy was started, severe sequelæ were noted in 58%. and 42% had no such complaints.

No determinations of the coagulation time were made in the course of routine treatment. They were regarded as superfluous, and their omission was not found to result in any overdosage of heparin *Consequently, heparin can safely be used, even if the services of a well-equipped laboratory are not available.*

Zusammenfassung. *Periodische intravenöse Heparininjektionen zur Behandlung akuter tiefer Venenthrombose wurden erstmals am Mariestad-Spital in Schweden angewendet. Diese Behandlungsmethode wurde im Oktober 1940 eingeführt und ist seither während* 13 Jahren ununterbrochen angewendet worden

Es wurden 629 Fälle von Thromboembolien beobachtet. 2 Patienten starben an einer plötzlich auftretenden Lungenembolie, ohne daß vorher eine Diagnose auf Thrombose gestellt worden wäre. Die übrigen 627 Patienten wurden mit Heparin behandelt. Von diesen starben 5, was eine Sterblichkeit von 0,8% ergibt. In 622 Fällen verlief die Behandlung ohne Zwischenfälle *Die durchschnittliche Bettruhe betrug 4,4 Tage.* Komplikationen wurden nur selten beobachtet. *Recidive erfolgten in 17 Fällen (2,7%), und in 13 Fällen konnte* eine geringe Blutungstendenz (2%) festgestellt werden

45 Patienten hatten vor Beginn der Behandlung eine Lungenembolie durchgemacht. von welcher sich alle bis auf zwei erholten

Die Gesamtsterblichkeit betrug 1,6 auf 10 000 eingelieferte Patienten.

Résumé. Le traitement de la thrombose veineuse profonde aigue par injections intraveineuses discontinues d'héparine s'est fait pour la première fois à l'Hôpital de Mariestad en Suède On commença à appliquer ce traitement en octobre 1940 et on l'a pratiqué depuis lors pendant 13 ans.

Nos observations se rapportent à 629 cas de thromboembolie Il y eut 2 exitus par embolie pulmonaire, survenus *sans qu'on eût diagnostiqué de thrombose. Les 627 autres patients* furent traités à l'héparine Dans ce nombre, 5 moururent, ce qui représente une mortalité de 0,8%. Le traitement des 622 autres évolua pratiquement sans histoire. La durée moyenne d'alitement fut de 4,4 jours Il y eut très peu de complications. 17 patients (2,7%) firent des récidives et on nota une légère tendance à l'hémorragie chez 13 d'entre eux (2%). 45 malades firent une embolie pulmonaire avant d'être soumis à l'héparinothérapie. Tous guérirent, sauf deux. *La mortalité totale est de 1,6 sur 10 000 admissions.*

...occurred in 13 of our ... tendency ... cases of de...

...or and the vomiting ... the œsophagus. Th...

mo
oth
of
In ... thrombosis ... were stopped, and the h... the patients for four days ...
wa
to
hæ ... were observed; they ... full doses were resumed. ... daily dose of heparin was decreased
Finally, transient hæmaturia ... cleared up without treatment. In 2 other cases, small subcutaneous ...

I ... thrombotic sequelæ. As I have al...
the veins of the lower leg ...

... thrombosis to detect the ... it is of paramount importance in the
fined to the veins of the lower leg ... process at such an early ...

If, for some reason, heparin cannot be given until propagation to the femoral vein has already ... series, only 1 3% had sequelæ that may
occurred, less satisfactory results must obviously be anticipated ...
were followed up after two to ten ... 34 such patients
... ible in 27 cases

To sum up,

Freie Beweglichkeit der Beine im Bett bereits nach der ersten Injektion von Liquemin. Nach 24 Stunden bedeutendes Abschwellen der Ödeme, nach 48 Stunden Beginn der Massage des erkrankten Beines. Am 3. Tag Aufstehen. Äußerlich vollständige Restitutio ad integrum. Keine Recidive, weder in der Schwangerschaft noch im Wochenbett. Keine Blutungen. Antibiotica wurden zusätzlich in jedem Fall verabreicht.

Im Verlauf *thromboembolischer Prozesse* werden *Bluttransfusionen* nur mit Zusatz von Liquemin zum Konservenblut vorgenommen. Zu 100 cm³ Konservenblut: 5000 Einheiten Liquemin.

Krankentransporte können auch bei schweren Embolien ohne Gefährdung der Patienten nach Gabe von 25 000 Einheiten Liquemin vorgenommen werden.

Kann während der Schwangerschaft ohne Gefährdung des Foten Liquemin in hohen Dosen verabfolgt werden? Zwei Patientinnen, bei denen eine medizinische Indikation zur Interruptio bestand, wurden 7 Tage lang mit höchsten Dosen von Liquemin Depot (70 000 bis 80 000 I.E. pro die) behandelt. Nach Normalisierung der Gerinnungswerte erfolgte die Interruptio. Eingehende klinische und histologische Untersuchungen des Foten, der durch Sectio parva entwickelt wurde (bei nachfolgender Sterilisation), zeigten *keine Schäden der parenchymatösen Organe*. Keine vorzeitige Ablösung der Placenta. Keine verstärkte Blutung intra und post operationem.

Behandlung von Wöchnerinnen während der Stillperiode mit Antikoagulantien. Von insgesamt 5869 Wöchnerinnen wurden behandelt mit *Antikoagulantien*

105	mit Tromexan
60	mit Liquemin
60	mit Liquemin Depot
203	mit Marcumar
428 = 7,3%	

Sämtliche Wöchnerinnen, die unter Antikoagulantien standen, stillten weiter. Alle Säuglinge standen unter strenger klinischer Überwachung. Bei diesen wurden keine Blutungen (Melaena oder anderes) beobachtet.

Bei 2 Wöchnerinnen, die unter Liquemin Depot standen, und bei 1 Wöchnerin, die Marcumar erhielt, traten geringe Blutungen (verstärkte Lochien) auf, die mit Bluttransfusionen sicher und schnell beherrscht werden konnten.

Wöchnerinnen mit *beginnenden oberflächlichen entzündlichen Saphenathrombophlebitiden* wurden mit ausgezeichnetem Erfolg mit Liquemin Depot (40 000–70 000 E. pro die) und höchsten Dosen von Antibiotica (Supracillin) behandelt. Ein Erfolg war bereits nach 24 Stunden sichtbar. Sofortiges Aufstehen. Entlassung nach 3–4 Tagen. *Keine Komplikationen.*

Kann während der Schwangerschaft ohne Gefährdung des Foten Marcumar in hohen Dosen verabfolgt werden? Eine Gravida mens. IV, bei der eine medizinische Indikation zur Interruptio bestand, wurde 14 Tage mit Marcumar bei Prothrombinwerten bis 5% behandelt. Die Entwicklung des Foten erfolgte nach Normalisierung der Gerinnungswerte durch Sectio parva. Klinisch und histologisch wurden *keine Schäden* an Fot oder Placenta beobachtet. Während des Eingriffes und in der postoperativen Periode trat *kein Blutungszwischenfall* auf.

Discussion

C. Bourde, Marseille (France): Depuis 1949 nous avons traité plus de 500 cas de thromboses qui nous ont été confiés par des chirurgiens surtout et des accoucheurs. Les décès ont été très rares (moins de 2% des cas). Dans 6 cas, il est vrai, une ligature veineuse, généralement cave, a pu éviter le décès que l'échec du traitement anticoagulant faisait craindre. Dans l'ensemble, nos résultats sont très satisfaisants

Je pose deux questions concernant 1. l'arrêt de l'héparinisation de 22 heures à 8 heures du matin, 2 le risque de rechute par arrêt prématuré du traitement.

G. Bauer (Reply): Experience has shown that the long interval in heparin injections during the night does not harm the patient in any way. The process evidently does not make much progress during these 7 or 8 hours

Heparinization is stopped when the temperature and pulse curves have come down to normal and all swelling and tenderness to palpation have gone.

Methoden und Ergebnisse der Therapie thromboembolischer Ereignisse in Geburtshilfe und Gynäkologie

(Ausstellung)

H. Runge und Irene Hartert

Universitätsfrauenklinik Heidelberg (Deutschland) – Direktor: Prof. H. Runge

An Hand von eingehenden Behandlungskurven mit klinischem Verlauf werden demonstriert:

1. Behandlung der schweren, akuten, mit Schock einhergehenden Lungenembolie bis zum Entlassungstag.

2. Die Behandlung der Femoralisthrombose.

3 [illegible]

[illegible]

duc [illegible]

dig... [illegible]

zierten Schwangerschaftsunterbrechung des 3. Monats festgestellt wurde.

Der gleiche Versuch wurde auch mit Marcumar durchgeführt, ohne daß Schädigungen von Frucht oder Placenta beobachtet wurden.

Bei Auftreten von *tiefen Thrombosen* mit Phlegmasia alba in der *zweiten Hälfte der Schwangerschaft* wird mit bestem Erfolg Liquemin gegeben.

Dosierungsschema

	Einheiten		Einheiten
1. Tag	20 000	4. Tag	15 000
	15 000		10 000
	20 000		15 000
2. Tag	20 000	5. Tag	15 000
	15 000		10 000
	20 000	6. Tag	15 000
3. Tag	20 000		10 000
	10 000		
	15 000	7. Tag	15 000
Aufstehen!		8. Tag	10 000

Abb. 2. Behandlung der akuten schweren Lungenembolie.

Abb. 1. Transport und Behandlung einer tiefen Beckenvenenthrombose.

Klinische Beobachtungen über die Ergebnisse der *Antikoagulantientherapie*

N. Tsamboulas und I. Krikelis

Propädeutische medizinische Klinik der Universität Athen (Griechenland)
Direktor: Prof. N. Tsamboulas

Es gibt wohl kaum eine andere Behandlungsmethode, bei welcher die Individualisierung eine so große Rolle spielt wie bei der Anwendung von Antikoagulantien. Der Zweck des vorliegenden Referates besteht darin, gewisse Einzelheiten hervorzuheben, die, wie wir glauben, bei der Anwendung einer solchen individualisierenden Behandlung von großer Wichtigkeit sind

Unsere Erfahrung basiert auf einem größeren Material aus mehreren Universitätskliniken in Athen, welches praktisch das gesamte Anwendungsgebiet dieser Therapie erfaßt. Hier werden in Tabellen nur die Protokolle unserer eigenen 75 Fälle wiedergegeben (Tab. 1).

Tabelle 1

Indikationen	Anzahl der Fälle
Thrombophlebitis verschiedener Ätiologie	37
Rezenter Myokardinfarkt	21
Angina pectoris . .	6
Recidivierende Lungenembolie infolge Herzinsuffizienz . . .	4
Hirnembolie bzw. -thrombose	3
Thrombose der Oberschenkelader (Diabetes mellitus)	1
Embolie an der Abzweigungsstelle der Bauchaorta (Mitralstenose, Fibrillieren des Vorhofs)	1
Total	75

Als Antikoagulantien wurden angewandt einerseits Heparin und andererseits die Cumaroldenvate Tromexan und Dicumarol (Tab 2)

Tabelle 2

Verabreichte Antikoagulantien

Heparin allein .	bei 12 Fällen
Dicumarol allein	bei 10 Fällen
Tromexan allein. .	*bei 11 Fällen*
Heparin und Dicumarol	bei 8 Fällen
Heparin und Tromexan	bei 34 Fällen
Total	75 Fälle

Somit wurde Heparin bei insgesamt 54, Dicumarol bei 18 und Tromexan bei 45 Fällen verwendet Es wurden dabei im Verlaufe der Behandlung die bekannten Kontrollmaßnahmen berucksichtigt, wie Blutspiegelkontrollen, Kontrolle der Thrombusretraktion, Blutgerinnungszeit und Prothrombinzeit nach Quick, Heparintoleranztest in vitro nach

Ergänzung und Zusammenfassung. Die Thrombosen und Embolien, aus einem Zeitraum von 20 Jahren, davon 3 Jahre mit Prophylaxe und Therapie durch [illegible]

[illegible] kürzung der Behandlungszeit sowie das Fehlen von Recidiven und Nacherkrankungen. Die Bedeutung einiger exogener und endogener Faktoren einschließlich der Operationsart für die Entstehung der Thromboembolie wird diskutiert. Für die Behandlung der Erkrankungen werden die an der Klinik üblichen Prinzipien in detaillierter Ausführung gegeben. Wichtigste Faktoren für die Behandlung der akuten schweren Lungenembolie sind intravenöse Injektion großter Dosen von Heparin zusammen mit Morphium sowie Kreislauftherapie, Infektionsbekämpfung und allgemeine diätetische Maßnahmen. Nach Überstehen des ersten akuten Schocks wurden Todesfälle oder Recidive nicht mehr beobachtet. Transport schwerer Lungenemboliefälle in klinischer Behandlung ist unter Heparinschutz möglich. Einzelheiten der weiteren Behandlung – insbesondere auch des Überganges von Heparin zu Cumarinen sowie die Heparintherapie bei tiefen Thrombosen in der Schwangerschaft werden an Hand von Kurven gezeigt.

Complément et Résumé. La fréquence et l'évolution des thromboses et des embolies pendant une période de 20 ans, dont 3 années au cours desquelles on a recouru aux anticoagulants à titre prophylactique et thérapeutique. En plus d'une régression très nette de la fréquence de ces affections, on remarque tout particulièrement une diminution de la durée du traitement, ainsi que l'absence de récidives et de séquelles. Les auteurs discutent le rôle de quelques facteurs exogènes et endogènes, y compris des méthodes chirurgicales, dans l'apparition de l'embolie Ils exposent de façon détaillée les principes appliqués dans leur clinique pour le traitement de ces affections Les principaux moyens de traitement de l'embolie pulmonaire grave sont l'injection intraveineuse de très fortes doses d'héparine, l'administration de morphine, ainsi que l'amélioration de la circulation, la lutte contre l'infection et les mesures diététiques générales. Une fois qu'on a franchi avec succès le premier choc, on n'a plus observé de décès ou de récidive. Sous protection de l'héparine, on a toujours pu transporter les victimes d'embolies pulmonaires graves traitées en clinique. A l'aide de courbes, les auteurs illustrent les détails de la suite du traitement – en particulier le passage de l'héparine à la coumarine – ainsi que le traitement héparinique des thromboses profondant la grossesse.

Additional Remarks and Summary. Statistics of a period covering twenty years (the three last years with prophylaxis and treatment by anticoagulants) show the frequency and evolution of thromboembolic accidents. Results are discussed Besides a marked diminution of the frequency of thrombosis, the shortening of the duration of treatment and the lack of recurrences and sequelæ are remarkable. The signification of some exogenous and endogenous factors including surgery are discussed. The principles of treatment are given in detail. Most important factors in treatment of severe pulmonary embolism are: i.v. injection of high heparin doses together with morphine, amelioration of the circulation, the fight against infection and general dietary mesures. If the first shock is survived, death or recurrencies are not observed. The transportation of severe cases of pulmonary embolism is possible under heparin protection. Other details of treatment, especially the change from heparin to coumarin compounds, as well as the heparin treatment of deep thrombosis in pregnancy, are referred to by the aid of slides.

Tabelle 3

Verwendetes Anticoagulans	Blutungen: Art	Blutungen: Anzahl		Total der Fälle, die ein Anticoagulans erhalten	% Blutungen
Heparin	Epistaxis	1	2	54	3,7
	Hämaturie . . .	1			
Dicumarol	Epistaxis . . .	2	5	18	28
	Hämaturie . . .	2			
	Uterusblutung .	1			
Tromexan	Melaena . .	1	4	45	8,8
	Injekt.-Hämatom, Zahnfleischblutg. (Rumpel-Leede)	1			
	Ekchymose (hämangiomat Spilus)	1			

Was diese Komplikationen anbetrifft, so wollen wir folgende Punkte hervorheben:

a) Die Hämaturie infolge der Antikoagulantientherapie kann durch Nierenkoliken mit niedrigem Fieber angekündigt werden.

b) Die Kontrolle der Blutgerinnungszeit (nach Lee-White) und der Thrombusretraktibilität während der Antikoagulantientherapie kann Hämorrhagien verhüten helfen.

c) Der Heparintoleranztest in vitro leistet wesentliche Dienste für die Feststellung der Richtlinien bei der Behandlung mit Cumarolderivaten Die während der ersten Behandlungstage zu beobachtende Diskrepanz zwischen der Quickschen Prothrombinzeit und den Zeiten des Heparintoleranztests in vitro ist der anfänglich raschen Senkung der Proconvertinwerte zuzuschreiben (9, 10)

d) Eine ausgesprochene toxische Einwirkung der Cumarolderivate auf die Gefäßwände wurde nur bei Vorhandensein von Kapillarläsionen beobachtet Ein sicherer Wegweiser zur Feststellung allgemeiner Veränderungen der Kapillargefäße stellt bekanntlich die systematische Untersuchung des Rumpel-Leede-Zeichens sowie die Kapillarbeobachtung dar. Wir haben jedoch das Erscheinen eines positiven Rumpel-Leede-Zeichens bei einem Patienten nach Tromexanbehandlung beobachtet, bei welchem dieses Zeichen vor der Behandlung negativ war. Die Feststellung eines eventuellen hämangiomatösen Spilus oder anderer lokaler Kapillarerkrankungen ist unbedingt erforderlich.

e) Eine Hernia diaphragmatica, die vor der Anwendung der Antikoagulantientherapie nicht diagnostiziert worden war, stellte bei einem Fall einen lokalen Blutungsfaktor nach Verabreichung von Tromexan dar.

f) In einem Falle stellte sich im Laufe der Behandlung mit Dicumarol eine hämorrhagische Diathese ein, die von einem starken systolischen Mitralgeräusch begleitet war, das nach Blutungsstillstand vollkommen verschwand. Wir konnten den Entstehungsmechanismus dieses Geräusches nicht erklären, da die Erythrocytenzahl normal war und bezüglich der Zirkulation nichts Besonderes zu beobachten war

1 *Soulier, J.-P.*, und *Le Bolloch, A.-G* Rev Hemat 5, 148 (1950). – 2 *Soulier, J.-P.*, und *Le Bolloch, A.-G* Sang 2, 122 (1951). – 3 *Della Santa, R*, und *Faller, R.* Schweiz. med. Wschr. 81, 1242 (1951). – 4 *Beaumont, J.-L.*, *Maurice, P*, *Chevalier, H*, *Coblentz, B.*, und *Lenègre, J.*: Sem. Hôp Paris 46, 1917 (1952). – 5. *Payling-Wright, H*, *Kubik, M*, und *Hayden, M.*: Brit. J. Surg. 40, 162 (1952). – 6. *Payling-Wright, H*, *Kubik, M.*, und *Hayden, M* Brit. med. J 1953/I, 1021. – 7. *Donzelot, E*, und *Kaufmann, H* Bull Soc méd Hôp Paris 16, 560 (1952). – 8. *Lenègre, J.* Entretiens de Bichat, Vol Médecine p. 61, oct 1952 – 9 *Koller, F*: Méd. et Hyg. (Genève) 10, 339 (1952). – 10. *Owren, P.* Blood Clotting and Allied problems. Trans. 5th Conf. 1952, p 92.

Soulier und *Le Bolloch* (1, 2, 3, 4) sowie die Kapillarkontrolle mittels Kapillarbeobachtung zur Feststellung von Rumpel-Leede-Zeichen.

Zusammenfassend sind wir zu folgenden Schlußfolgerungen gekommen:

1. Im Falle ausgedehnter Thrombophlebitiden sollte die Behandlungsdauer mit Antikoagulantien wesentlich langer sein, als es üblich ist.

Als Beispiel mogen zwei Fälle von ausgedehnter Thrombophlebitis der unteren Extremitäten dienen, bei welchen im Anfangsstadium der Therapie keine zufriedenstellenden Erfolge verzeichnet werden konnten, die Wiederherstellung der Venenzirkulation jedoch nach 6wochiger Behandlung voll erreicht wurde.

Dasselbe Ergebnisse konnte auch bei einer 22jährigen Patientin mit Embolie an der Bifurkation der Bauchaorta erzielt werden, die an Mitralstenose und Fibrillation des Vorhofes litt. Periphere Pulsation konnte an keiner unteren Extremität getastet werden, auch waren keine Oszillationen vorhanden Die Besserung trat mit dem 2. Tage der Antikoagulantientherapie ein. Die Wiederherstellung der Zirkulation in den unteren Extremitäten aber konnte erst nach 4wochiger Behandlung erreicht werden

Wir sind der Ansicht, daß neben der gefäßerweiternden Wirkung eine Thrombusauflösung stattgefunden hat Diese unsere Ansicht deckt sich mit jener von *H. Payling-Wright* u. Mitarb. (5, 6), wonach die Wiederherstellung des Kanals der experimentell bei Tieren obstruierten Femoralis durchschnittlich innerhalb von 3.25 Wochen mit Antikoagulantien eintritt.

Was das Thrombophlebitisodem speziell anbetrifft, so scheint dieses bei Tromexan- oder Dicumarolbehandlung viel rascher abzuklingen als mit Heparin, was bei den von uns behandelten Fallen besonders auffallend war. Das Ödem ging mit den Dicumarolderivaten schnellstens zuruck, während bei Anwendung von Heparin häufig eine Verzogerung seiner Rückbildung beobachtet werden konnte

bose begunstigen kann. Wir konnten diesen Prozeß bei zwei Fallen beobachten Hingegen waren die Ergebnisse sehr zufriedenstellend, wenn wir eine komplette Antikoagulantienbehandlung vornahmen, wobei Komplikationen dieser Art nie beobachtet worden sind

3. Beim thromboembolischen Syndrom mit Herzinsuffizienz zeitigt die Behandlung mit Antikoagulantien und zentraler Herzstarkung gute Resultate, sofern es sich um eine Insuffizienz der rechten Kammer handelt, die jeweils von einer Leberstauung begleitet wird. Dies nicht, weil die Antikoagulantientherapie etwa einer blutgerinnungssteigernden Wirkung der Cardiotonica entgegenwirkt, sondern weil durch diese kombinierte Behandlung einerseits die Leberstauung gebessert und andererseits die prothrombinbildende Funktion der Leber wiederhergestellt wird. Deshalb mussen die anfänglichen kleinen Dosen der Cumarolderivate nach Beseitigung der Leberstauung erhoht werden. Auch im Falle von Insuffizienz der linken Herzkammer bei thromboembolischen Prozessen sollte die Behandlung mit Antikoagulantien, sogar bis zu den Zeichen eines Nierenschadens, appliziert werden, um sie dann mit kleineren Dosen fortzusetzen oder gegebenenfalls einzustellen.

4. In bezug auf das anzuwendende Anticoagulans haben wir zum bekannten Verfahren gegriffen, indem wir zu Beginn der Therapie Heparin und nachher Cumarolderivate vorneh[illegible]

dan[illegible]

Die [illegible]

Tagesdosis wahrend der Anfangsperiode der Behandlung von Thrombophlebitiden dar.

5. Die von uns wahrend der Antikoagulantientherapie beobachteten Komplikationen hamorrhagischer Natur sind aus Tab. 3 ersichtlich:

because in some cases these tests are obviously influenced before the appearance of hæmorrhagic complications.

7. There is not doubt that coumarin derivatives have toxic actions of various degrees on the blood vessel walls.

Résumé. De nombreux cas de syndromes thromboemboliques, et particulièrement l'étude de 75 cas de notre clinique, soumis à une observation très précise, nous permettent de tirer les conclusions suivantes sur l'effet du traitement anticoagulant:

1. La prolongation du traitement anticoagulant au delà de la durée généralement admise dans les thrombophlébites et embolies ou thromboses artérielles périphériques peut, dans certains cas, faciliter dans une plus grande mesure le rétablissement de la circulation veineuse ou artérielle. Cela est dû probablement en plus de l'action vasodilatatrice, à l'influence fibrinolytique immédiate des anticoagulants.

2. L'œdème des thrombophlébites cède plus rapidement aux dérivés coumariniques qu'à l'héparine.

3. Le traitement de l'*angine de poitrine, par deux injections hebdomadaires d'héparine* peut favoriser la formation d'une thrombose coronaire, car, à la lésion de l'endothélium des vaisseaux, s'ajoute l'augmentation réactionnelle de la coagulabilité du sang.

4 Lorsqu'il existe une insuffisance du cœur droit, les doses des dérivés coumariniques doivent varier parallèlement à la diminution ou à l'aggravation de la stase hépatique, qui agit sur la production de prothrombine dans le foie Quand une insuffisance du cœur gauche existe, l'apparition d'une insuffisance fonctionnelle rénale impose une sévère diminution des doses ou même la suppression des anticoagulants coumariniques.

5. L'hématurie au cours d'un traitement anticoagulant est annoncée quelquefois par des coliques rénales et par une légère augmentation de la température, dont l'apparition doit nous amener à prendre les mesures nécessaires (suppression ou diminution des doses, traitement avec la vitamine K).

6. Les variations manifestes de la *rétractibilité du caillot et du temps de coagulation* du sang pendant l'hypoprothrombinémie thérapeutique permettent de prévenir des hémorragies.

7 Les dérivés coumariniques exercent sur les parois des vaisseaux une influence toxique d'un degré variable.

Praktische Durchführung der antikoagulierenden Therapie

(Ausstellung)

W R. Merz

Universitätsfrauenklinik Basel (Schweiz) – Direktor Prof. Th. Koller

Die Behandlung der schweren Thrombose wird immer mit intermittierenden intravenösen Heparininjektionen eingeleitet; im weiteren Verlauf kann auf Dicumarine übergegangen werden, sobald das *akute Stadium* überwunden ist. Um den Patienten nicht 4–6mal im Tag einer Venenpunktion unterziehen zu müssen, wird zu Beginn der Behandlung ein Polyäthylenkatheter (Große Fr. 2; A. C M. J. Polyethylene Tubing, American Cystoskope Makers, Inc , Friedrich J. Wallace, President) durch das Lumen einer Punktionsnadel (Nr 11)

Zusammenfassung. Auf Grund einiger hundert Fälle mit thromboembolischem Syndrom und besonders von 75 Fällen unserer Klinik, die genau durchuntersucht und beobachtet wurden, lassen sich folgende Feststellungen machen:

1. Eine verlängerte, sich über die übliche Zeitspanne erstreckende Antikoagulantientherapie kann bei Thrombophlebitiden oder peripheren arteriellen Thrombosen und Embolien die Zirkulation günstig beeinflussen. Neben der gefäßerweiternden Wirkung dürfte die fibrinolytische Eigenschaft der Medikamente eine Rolle spielen.

2. Das Ödem bei Thrombophlebitiden geht nach Verabreichung von Cumarinderivaten rascher zurück als nach Heparinmedikation.

3. Eine Heparinbehandlung der Angina pectoris (2 Heparininjektionen pro Woche) kann die Entstehung einer Coronarthrombose begünstigen, da zu der bereits vorhandenen Endothelschädigung noch die reaktive Erhöhung der Blutgerinnung kommt. In zwei Fällen wurden solche Komplikationen beobachtet.

4. Bei Insuffizienz des rechten Herzens müssen die Cumarinderivatdosen erhöht oder erniedrigt werden, je nach dem Grad der passiven Leberstase, welche die prothrombinogenetische Funktion der Leber stört. Bei Insuffizienz des linken Ventrikels und funktioneller Niereninsuffizienz müssen die Dosen vermindert oder die Mittel ganz abgesetzt werden

5. Eine durch Dicumarine bedingte Hämaturie verrät sich durch Nierenkoliken und subfebrile Temperaturen. Verabfolgung von Vitamin K, Verminderung der Dosis oder Unterbrechung der Therapie sind die zu ergreifenden Maßnahmen.

6. Um Hämorrhagien vorzubeugen, kann die Beobachtung von Gerinnungszeit und Thrombusschrumpfung während der durch die Therapie bedingten Hypoprothrombinämie nützlich sein.

7. Die Dicumarine haben zweifelsohne eine toxische Wirkung auf die Gefäßwand.

Summary. Based on the experience from some hundreds of thromboembolic cases and particularly from 75 cases of our clinic, submitted to most careful observation, we have

may sometimes help to the restoration of venous or arterial circulation. Apart from the vasodilating effect, it seems that an indirect fibrinolytic action may contribute to this result.

2. The œdema of thrombophlebitis seems to regress more rapidly after treatment with coumarin derivatives than after heparin therapy.

3. In cases of angina pectoris the treatment with injections of heparin twice a week may favour the installation of coronary thrombosis because of the reactionary hypercoagulability of the blood. This was observed by us in 2 cases.

4. In presence of right sided heart failure,
fluctuated according to the degree of regress
disturbs the prothrombinogenic function of th
the appearance of functional renal insufficiency imposes considerable diminution or even discontinuance of the doses of coumarin anticoagulants.

5. Renal colic accompanied by light fever sometimes may precede the hæmaturia from anticoagulants. These symptoms must guide to the indicated measures (discontinuance or diminution of doses, administration of vitamin K)

6. The follow-up of the contractibility of the clot and of the coagulation time of the blood during the therapeutic hypoprothrombinæmia may help to the prevention of hæmorrhage,

Monatstag	2.7			5.		7		9.		11		13.		15.		17.		19.		21	22.7
Tag post operationem bzw. partum	8	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.
Tag nach Beginn antikoag. Therapie		1.		3		5		7.		9.		11		13.		15		17.		19	

160 40°
140 39°
120 38°
100 37°
80 36°

Heparin

Dicumarol

Aufstehen

E

	8	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.
Stadium der Mobilisierung Nr.			I			II		III							IV	V		VI			

Narcotica: Mo Eupaverin Dilaudid

Subjektive Beschwerden: Th Oberschenkel

Objekt. Masse d. Beine (cm) (L / R)	8	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.
Oberschenkel (20 cm über Patella-Punkt)	55 / 54	57 / 54	59 / 55	59 / 55	58 / 54	58 / 54	57 / 54	57 / 54	56 / 54	56 / 54	56 / 54	55 / 54	55 / 54	55 / 54			55 / 54				54 / 54
Wade (max.)	31 / 31	32 / 31	33 / 31	33 / 31	33 / 31	33 / 31	32 / 31		32 / 31		32 / 31		31 / 31				31 / 31				31 / 31
Hauttemperatur Oberschenkel		35° / 31°			33° / 31°			32° / 30°												31° / 30°	
Hauttemperatur Unterschenkel		33° / 30°			33° / 30°			31° / 30°												31° / 30°	

Flüssigkeitsbilanz: ccm 2000 1500 1000 500

Krise →

	8	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.
Schweiss		++	++	+																	
Durchfall																					
Heparindosen / Dicumarol 0800		15 000	15 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000									
1200		"	10 000	"	"	"	"	"	"	"	"										
1800		"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	10 000									
2000		25 000	15 000	"	"	"	"	"	"	"											
2400		20 000																			
											200	200	100	50	50	100	–	50	100	25 mg Dicumarol	
Total		80 000	50 000	40 000	40 000	40 000	40 000	40 000	40 000	40 000	30 000	20 000 IE									
Ausscheidungswerte		10%	5%	10%	15%	25%	20%	20%		20% = % der injizierten Heparinmenge											
Gerinnungszeit 0800																					
1200																					
1600																					
2000		5 Std.		3 Std.			2½ Std.			3 Std.											
Prothrombingehalt											90%	70%	40%	17%	17%	25%	10%	18%	22%	14%	20%
Heparintoleranz												120%		210%		200%		240%		270%	
Bemerkungen	Hb 75% Lc 10 000 SR 11/35					Urin oB									Hb 70% Lc 4700 SR 5/11						

Legende: Th. L. R = Thrombose (links bzw. rechts) E = Embolie ⟶ = oberflächliche Th., ⟹ = tiefe T., Subjektive Beschwerden bei Th. = (schraffiert) bzw. E = (gestrichelt). Rot = Trinkmenge Rot schraffiert = Infusion Gelb = Brustmilch Blau = Urin Schweiss ± Durchfall ± Stadium der Mobilisierung I = Fussdrehungen II = Knieflexionen, III = frei Bewegen im Bett, IV = Bettrand sitzen V = auf Füssen stehen, VI = einzelne Schritte.

Abb. 3. Kontrollkurve zur Behandlung von Thrombosen

in die Vene eingelegt. Die Punktionsnadel wird dann uber den eingefuhrten Katheter wieder herausgezogen Das freie Ende des eingelegten Katheters wird mit einer dunnen Punktionsnadel (Nr. 20) mit Stopsel versehen.

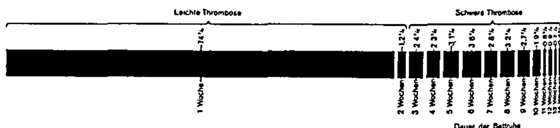
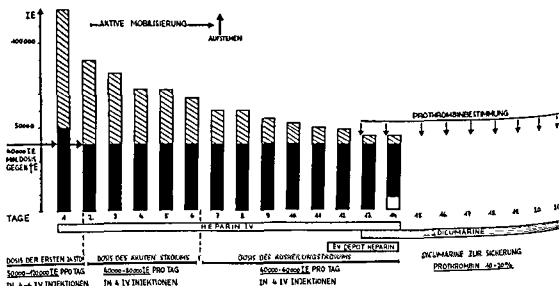


Abb 1 Dauer der Bettruhe bei Thrombosetherapie ohne Antikoagulantien. Setzt man mit Antikoagulantien, wie es sein muß, fruh ein, dann maskiert man den weitern Verlauf. Dadurch weiß man nicht, ob es eine leichte oder eine schwere Thrombose gewesen wäre; so werden zwangsweise eine Anzahl Thrombosen umsonst behandelt.



Dosen auf …
dosen an,
sonst auf l
Jeder Thr
nicht rascher erreicht als mit der konservativen Behandlung, die Arbeitsunfähigkeit, die … folgen der Thrombose verursacht wird, ist dagegen zum größten Teil beseitigt.

Einleitung der Antikoagulantientherapie mit kurz- und langwirkenden Dicumarinen

(Ausstellung)

G. Wicke

Innere Abteilung des Friederikenstiftes, Hannover (Deutschland) – Leitender Arzt. Dr. A. Dercum

Einleitung und Fragestellung. Die Kombination verschiedener Medikamente bietet oft die Möglichkeit, die Vorzüge der einzelnen Komponenten miteinander zu verbinden und ihre Nachteile weitgehend zu vermeiden. In der Dicumarintherapie bietet das langwirkende Marcumar die Vorzüge einer sehr ausgeglichenen Senkung des Prothrombins und der Acceleratorglobuline und einer ausgezeichneten Magenverträglichkeit. Es hat aber die Nachteile des relativ langsamen Wirkungseintritts und der Gefahr der Blutung bei einer Überdosierung. Die Gefahr der Überdosierung hat seit der Einführung des fettlöslichen Vitamin K_1 erheblich an Bedeutung verloren, doch sollte bedacht werden, daß die im Einzelfall erforderliche Dosis wegen der individuellen Reaktionsweise im voraus nicht sicher bestimmt werden kann. Bei der Marcumartherapie ist aber zur Erzielung eines ausreichenden Effekts eine hohe Anfangsdosis erforderlich, die dann lange nachwirkt. Wir sind im Gegensatz zu *Perlick* der Meinung, daß in diesem anfänglichen Stoß unter Umständen ein unerwünschtes Risiko liegt, wenn auch zugegeben werden soll, daß die Überdosierung in den allermeisten Fällen durch das Vitamin K_1 – eventuell hochdosiert i.v. – beherrscht werden kann. *Eysholdt* hat aber z. B. über einen Fall berichtet, in dem es nicht gelang, die künstlich gesetzte Prothrombinsenkung so schnell zu beheben, wie das im Interesse einer erforderlich

kurze Wirkungsdauer bedingt eine leichte «Steuerbarkeit», sie verursacht aber gleichzeitig eine relativ unregelmäßige Senkung von Prothrombin und Ac-Globulinen im Plasma, und außerdem ist es manchmal nicht gut magenverträglich.

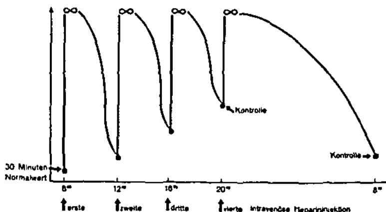
Es ergab sich also die Frage, ob der Nachteil des langsamen Wirkungseintritts und der sehr hohe Anfangsstoß bei Marcumar nicht durch eine Kombination mit Tromexan vermieden werden konnte, zu deren Beantwortung wir eine klinische Beobachtungsreihe ansetzten.

Methodik. Es wurden je 26 unausgesuchte Fälle entweder nach dem üblichen Behandlungsschema

Globulinen am 2. Tage etwa 6 mg Marcumar und 2–3mal 75 mg Tromexan. Vom 3. Tage an wurde im allgemeinen *nur noch Marcumar gegeben.* *Bei Embolien oder sehr ausgedehnten* Thrombosen gaben wir am Anfang außerdem Liquemin i.v. Der Gehalt des Plasmas an Prothrombin und Ac-Globulinen wurde nach *Schultze-Rieben* bestimmt. In einzelnen Fällen wurde bei nicht meßbarem Prothrombin Vitamin K_1 per os oder i.v. gegeben.

Ergebnisse

Tab. 1 gibt die Durchschnittszahlen für die verabfolgten Marcumar- und Tromexandosen und die Senkungen von Prothrombin und Ac-Globulinen wieder. Aus den Zahlen ergibt sich das deutlich schnellere Absinken von Prothrombin und Ac-Globulinen bei der Kombinationstherapie. Der Unterschied ist schon nach 12 Stunden nachweisbar, und er bleibt bis zum 3. Tage nach Behandlungsbeginn bestehen.



abreichung tagsuber mittels vereinfac
nenblut in eine hohlgeschliffene Jena
ze steht; das Ende der Gerinnung wu
durch Kippen der Blockschale bestimmt, die Bestimmung erfolgt bei Zimmertemperatur, da ei genaueres Vorgehen nutzlos ist, wegen des bei starker Heparinwirkung außerordentlich hohen mittler Fehlers sämtlicher Methoden
der letzten Heparininjektion
trolle der Heparinwirkung entbe
parinempfindlichkeit und ersetzt keineswegs die direkte klinische Beobachtung des Patienten.

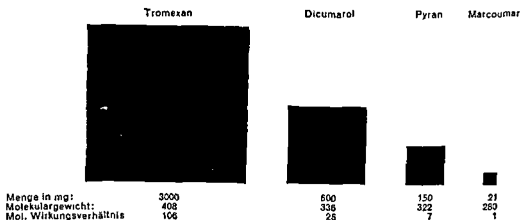


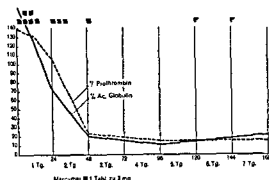
Abb. 5. Benotigte Menge verschiedener Dicumarine zur Erniedrigung des Prothrombinspiegels zu 20% bei einmaliger Belastung. Molekulares Wirkungsverhältnis. Dies sind keine Durchschnittswerte die Zahlen illustrieren jedoch die Großenordnung der moglichen Unterschiede zwischen den zu verabreichenden Mengen dieser Dicumarinpräparate.

Merz, W. R., Schweiz. med. Wschr. **84**, 315 (1954); Die Behandlung der Thrombose und Lungenembolie mit Antikoagulantien, S Karger Verlag, Basel 1950

Zusammenfassung. Abbildungen mit Kommentar zur Illustration einiger wichtiger Punkte in der antikoagulierenden Therapie der Thrombosen.

Résumé. Figures commentées rappelant quelques points essentiels du traitement anticoagulant des thromboses.

Summary. Demonstration of figures showing some important points in the treatment of thrombosis with anticoagulants



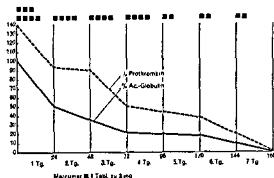


Abb. 4 und 5. Langsames Absinken von Prothrombin (-----) und Acceleratorglobulinen (——) bei Einleitung der Therapie nur mit Marcumar.

de
Gl
2.
10
anstiegen. Eine Blutung trat nicht ein.

mehr als 140%, der Ac-Globulin-Index lag bei 166 Nach der Operation, die unter Megaphen-Atosil-Dolantin in Evipan-Curare-Lachgas-Narkose ausgeführt wurde und etwa 3 Stunden dauerte, wurde – leider ohne nochmalige Prothrombinbestimmung – eine typische Thromboseprophylaxe mit 18 mg Marcumar am 1 und nur 3 mg Marcumar am 2.
48 Stunden nicht meßbar, stiegen nach 20 mg
Ac-Globulin-Index, was zur Verordnung von nu

Coma diabeticum und eine Oberschenkelthrombose rechts, die mit einer Injektion von 10 000 E Liquemin und kombinierter Behandlung mit Tromexan und Marcumar angegangen wurde. Die Gerinnungsfaktoren sanken nach 48 Stunden unter den Meßbereich, stiegen dann aber ohne Vitamin-K_1-

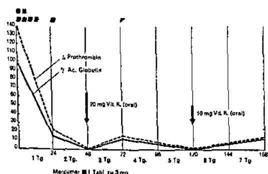


Abb. 6.

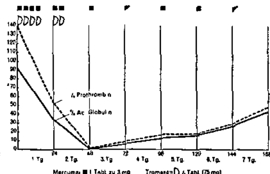


Abb. 7.

Abb. 6 Lang anhaltende Senkung von Prothrombin (------) und Acceleratorglobulinen (——) nach Einleitung der Therapie mit Marcumar.

Abb. 7. Schneller reversible Dicumarinwirkung nach kombiniertem Therapiebeginn.

Tabelle 1

Durchschnittlicher Gehalt des Plasma an Prothrombin und Acceleratorglobulinen (Bestimmungen nach *Schultze-Rieben*)

Zahl der Fälle	Durchschnittliche Dosis				Durchschnittlicher Gehalt des Plasmas an Prothrombin (Pt) u. Acceleratorglobulinen (Ac)									
	in den ersten 24 Std.		in den zweiten 24 Std.		Vor der Therapie		nach 12 Std.		nach 24 Std.		nach 48 Std.		nach 72 Std	
	Tromexan	Marcumar	Tromexan	Marcumar	Pt	Ac	Pt	Ac	Pt	Ac	Pt	Ac	Pt	Ac
20	3,3Tabl. (500mg)	3,5Tabl. (11 mg)	2,1Tabl. (315mg)	2,2Tabl. (6,6mg)	136	108	71	57	59	38	31	17	29	18
26		5,5Tabl. (16,5mg)		2,7Tabl. (8,1mg)	124	106	106	96	74	56	48	33	35	26

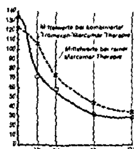


Abb. 1a. Relativer Prothrombingehalt des Plasmas.

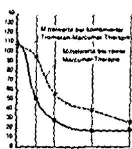
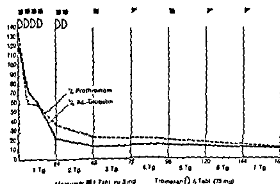


Abb. 1b. Relativer Gehalt an Acceleratorglobulinen.



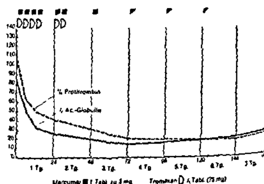


Abb. 2 und 3. Schnelles Absinken von Prothrombin (------) und Acceleratorglobulinen (——) bei Beginn mit kombinierter Therapie.

Abb. 1 zeigt die Zahlenwerte des kombinierten Therapiebeginns (——) und der reinen Marcumartherapie (-----) und die ermittelten Durchschnittskurven, die der Tab. 1 entsprechen.

Abb. 2–5 bringen vier typische Einzelfalle mit der dazugehorigen Dosierung. In allen Abbildungen ist das schnellere Einsetzen des therapeutischen Effektes bei kombinierter Behandlung deutlich.

Wir beobachteten bei reiner Marcumartherapie in 2 Fallen ein Absinken von Prothrombin und Ac-Globulin unter den Meßbereich 48 Stunden nac[illegible] der Behandlung

Le traitement prolongé aux anticoagulants coumariniques

(Exposition)

J. Vandenbroucke, M. Verstraete et R. Deberdt

Laboratoire de Physiopathologie, Cliniques Universitaires, Louvain (Belgique)
Directeur, Prof. J. Vandenbroucke

Ces six dernières années, nous avons utilisé systématiquement à la Clinique Universitaire de Louvain l'ester éthylique du 3,3'-carboxyméthylène-bis-(4-hydroxycoumarine) ou éthylbiscoumacétate. Il nous était apparu comme un médicament de choix, sa grande solubilité et son élimination accélérée permettant une action à la fois rapide et brève, qualités indispensables aussi longtemps qu'un antagoniste spécifique ne permettait pas de parer efficacement aux hémorragies, très rares sans doute, mais néanmoins toujours possibles. La brièveté d'action, avantageuse pour la sécurité du traitement, entraîne cependant des fluctuations dans le pouvoir coagulant du sang et donne, *même en des mains expertes, l'aspect «en dents de scie» aux graphiques du temps de Quick* (dosage global de la prothrombine, de la proconvertine et de la proaccélérine).

Depuis lors, la vitamine K_1, antagoniste spécifique des coumarols, a été mise à la disposition du corps médical. Il était donc intéressant de vérifier si les données du problème s'en trouveraient modifiées, autrement dit, si les nouveaux dérivés à action prolongée permettraient d'éviter les grandes oscillations du temps de Quick tout en offrant une maniabilité suffisante et un degré de sécurité acceptable.

Matériel expérimental. Nous avons utilisé la 3-(1'-phényl-propyl)-4-hydroxycoumarine, dérivé nouveau, monocoumarinique, qui n'est pas hydrosoluble mais a l'avantage de ne pas être altéré par la lumière et la chaleur. Le chien est très sensible à ce médicament, 1 mg par kg de poids prolongeant 10 fois le temps de Quick, la sensibilité du rat et du lapin est moins élevée.

Nos essais ont porté d'abord sur quelques sujets normaux et adultes, en l'occurrence des collaborateurs du laboratoire et assistants du service clinique. Ils ont été étendues ensuite à une soixantaine de malades chez lesquels un traitement anticoagulant avait été décidé en raison d'une des affections suivantes:

Thrombose de la rétine	17 cas
Thrombophlébite et phlébo-thrombose des membres inférieurs	13 cas
Traitement prophylactique dans le post-partum	9 cas
Fibrillation traitée par la quinidine	8 cas
Infarctus du myocarde	7 cas
Embolie pulmonaire	6 cas
Total	60 cas

Posologie initiale. Les premiers essais faits sur sujets normaux nous ont permis de fixer une dose d'attaque. Celle-ci a été maintenue inchangée chez eux par la suite et a en même temps servi de schéma pour le traitement d'attaque en clinique. Cette posologie est de:

1er jour	24 mg, soit 8 comprimés à 3 mg administrés en une fois
2e jour	12 mg, soit 4 comprimés à 3 mg administrés en une fois
3e jour:	6 mg, soit 2 comprimés à 3 mg administrés en une fois
4e ou 5e jour	3 mg, soit 1 comprimé à 3 mg administré en une fois
Ensuite	Dose d'entretien

En clinique, il ne peut cependant pas être question d'appliquer ce schéma avec une rigueur systématique. La posologie doit être adaptée à chaque cas, compte tenu de la constitution du malade (âge, poids, état général, fonctions hépatiques et rénales, etc.), de l'indication du traitement (thrombose installée, embolie, phlébite, fibrillation, période post-opératoire ou

Wir beobachteten in 3 weiteren Fällen bei kombinierter Therapie ein Absinken der Gerinnungsfaktoren unter den Meßbereich.

In allen Fällen konnte ein Wiederansteigen ohne Gabe von Vitamin K_1 abgewartet werden. Blutungen traten nicht auf Magenbeschwerden wurden nie angegeben.

Diskussion

Der Vorteil des schneller erreichten therapeutischen Effekts bei der kombinierten Einleitung der Behandlung mit Tromexan und Marcumar bedarf keiner weiteren Erläuterung Es ist auch deutlich, daß bei diesem Vorgehen zahlreiche Injektionen von Heparinen eingespart werden konnen, die besonders während der Zeit eines halben therapeutischen Dicumarineffekts wegen der Hämatomgefahr nicht so sehr gern gegeben werden.

Wir sehen aber in der kombinierten Einleitung der Dicumarintherapie einen weiteren wesentlichen Vorteil darin daß man bei unvorhergesehenem starkem Ansprechen des Organismus auf Dicumarine die Therapie besser in der Hand hat. Der Tromexaneffekt ist kurzdauernd, man kann also bei starker Reaktion die Dicumarineinwirkung schnell einschränken, indem man das Tromexan wegläßt Wenn man auch mit Vitamin K_1 die Marcumarwirkung im allgemeinen leicht «steuern» kann, so scheint mir eine sehr hohe Anfangsdosis von Marcumar in manchen Fällen, die keineswegs immer vorher erkennbar sind, doch nicht ganz unbedenklich. In dem speziellen Falle der Einleitung der Therapie scheint mir also die Kombinationsbehandlung am ungefahrlichsten

Eysholdt, K. O Symposium uber Thrombose- und Emboliefragen Hamburg 1954 – *Perlick, E.* Dtsch. med. Wschr. 79, 980 (1954). – *Schultze, H E* Arch exp. Path Pharmakol. 207, 173 (1949) – *Rieben, W. K* Wien med. Wschr. 93, 1465 (1951)

Zusammenfassung.
lung mit Tromexan u[illegible]
Die kombinierte Beha[illegible]
einer reinen Marcumarbehandlung. Sie verursacht weiterhin weniger Gefahren bei unerwartet starkem Ansprechen des Patienten auf die Therapie da die Wirkung der Tromexankomponente schnell abklingt.

Résumé. L'action du tromexan apparaît assez vite, mais disparaît de même, de sorte que la dimi[illegible]
L'effet [illegible]
ments [illegible]
veineuse [illegible]
mar, le seul inconvénient de ce dernier est désormais la lenteur de son action. On peut parer à cet inconvénient en associant tromexan et marcoumar au début du traitement. Par ce moyen plusieurs injections d'héparine peuvent être évitées.

Summary. Clinical experiences with combined tromexan-marcoumar treatment for introd[illegible] anticoagulant therapy is reported. Owing to its quicker action the combined treat-[illegible]

is quickly [illegible]

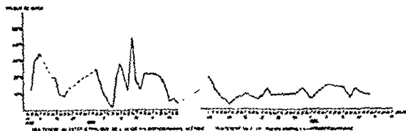


Fig. 3 Traitement par deux anticoagulants coumariniques pendant 12 mois (malade A. V.).

Résumé. La 3-(1'-phényl-propyl)-4-hydroxycoumarine se révèle comme étant une acquisition intéressante dans le domaine de la thérapeutique aux anticoagulants. Ce produit se distingue par sa grande maniabilité, par son action étalée et constante qui facilitent la conduite du traitement. Cette préparation est tout particulièrement indiquée dans les traitements de longue durée. L'existence d'un antagoniste spécifique, la vitamine K_1, autorise l'emploi d'un tel médicament en pratique clinique courante

Summary. 3-(1'-phenyl-propyl)-4-hydroxycoumarin proved to be an interesting addition to anticoagulant therapy. It is distinguished by its maniability as well as by its prolonged and constant action, which facilitates the course of treatment The preparation is indicated especially in long term treatment. The existence of a specific antagonist, i.e. vitamin K_1, enables the administration of such a medicament in practical treatment.

Zusammenfassung. 3-(1'-Phenyl-propyl)-4-oxycumarin erweist sich als eine interessante Bereicherung der Therapie mit Antikoagulantien Es zeichnet sich durch eine gute Steuerbarkeit sowie prolongierte und konstante Wirkung aus und erleichtert so die Behandlung. Das Präparat ist besonders bei einer Behandlung über lange Zeit angezeigt. Das Vorhandensein eines spezifischen Antagonisten, des Vitamin K_1, gestattet seine Anwendung auf breiter klinischer Basis

Long Term Out-Patient Anticoagulant Therapy

Catherine Burt

Department of Clinical Surgery, University of Edinburgh (Scotland) – Director. Prof. J. Learmouth

During the past six years a number of writers have reported the use of long term anticoagulant therapy in out-patients. Recent papers by *Wright* et al. (1), and *Tulloch* and *Wright* (3) record 227 patients so treated

In general one of the main difficulties in dealing with anticoagulant therapy in out-patients has been the necessity for frequent prothrombin estimations. Since 1948 in Sir *James Learmonth's* Unit, we have used out-patient anticoagulant therapy in 76 patients, and after an estimation of the response to initial anticoagulant therapy has been determined, the patients have reported back at fortnightly to monthly intervals for prothrombin estimation. We believe this method has been rendered possible by the use of a scheme of interrupted dosage, for example a four-day cycle with three days on the drug and the fourth day off. Of these 76 patients, 23 had recurrent venous thrombosis, 51 had widespread arterial throm-

post-partum etc.) et même de la durée probable de celui-ci. Nous n'avons donc pas hé à nous écarter du schéma initial lorsque les circonstances l'imposaient dans l'un ou l'a cas. Nous avons toujours cherché à obtenir une réelle hypocoagulabilité, c'est-à-dire valeur de Quick entre 10 et 20% et une tolérance à l'héparine nettement diminuée, ét convaincus, comme beaucoup d'autres, que les «petits traitements anticoagulants prude mettent le malade dans une fausse sécurité et peuvent réserver des surprises très agréables.

Stabilité d'action. Un simple coup d'œil sur la fig. 1 permet de voir que les valeurs de Quick obtenues se maintiennent à des niveaux remarquablement stables.

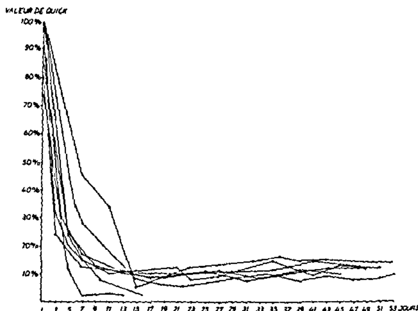


Fig. 1. Traitement à la 3-(1'-phényl-propyl)-4-hydroxycoumarine chez 8 malades.

Il nous a paru instructif de reproduire les fig. 2 et 3 enregistrés chez deux malades qui, ayant fait des phlébothromboses compliquées d'embolie, restent sous protection anti-coagulante l'un (P.) depuis le 1 septembre 1952, l'autre (V.) depuis le 3 juin 1953. Ces malades furent soumis d'abord à l'éthylbiscoumacétate, ensuite à la 3-(1'-phényl-propyl)-4-hydroxycoumarine et suivis pendant tout ce temps par la même équipe médicale et le même laboratoire. *On constate que sous la 3-(1'-phényl-propyl)-4-hydroxycoumarine les oscillations des valeurs de Quick sont devenues si peu importantes qu'il aurait suffi de dessiner la courbe à une échelle plus petite, pour qu'elle devienne à peu près rectiligne*

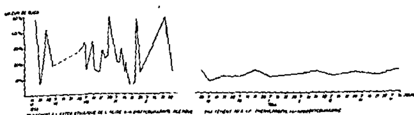


Fig. 2. Traitement par deux anticoagulants coumariniques pendant 21 mois (malade P. P.).

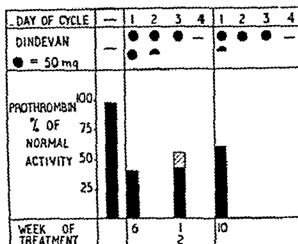


Fig 2 The determination of the response to dindevan in an out-patient (M P./38, recurrent venous thrombosis) at the start of therapy.

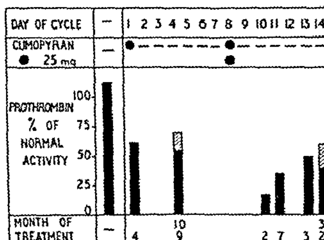


Fig 3 The prolonged action of cumopyran shown by estimation of the prothrombin time on different days during a course of 25 mg on the Monday of one week and 50 mg on the Monday of the alternate weeks (J.C /46, arteriosclerosis obliterans).

Duration of treatment

The average duration of treatment in this group has been eight months. In one patient anticoagulant therapy has been continued for four and a half years At first we thought a course of three to six months should be sufficient, and in 23 cases therapy was stopped after that time.

Results of treatment

Venous thrombosis. In the group of 23 patients with recurrent venous thrombosis 19 improved and 4 died Attacks of migratory phlebitis were not prevented, but they were less severe and cleared up more quickly than before treatment with anticoagulants and the nutrition of the skin has remained good. Patients previously forced to remain off work during attacks have been able to remain at work in reasonable comfort.

bosis, and two had had recurrent arterial emboli associated with rheumatic heart disease and auricular fibrillation. The drugs used were tromexan in 50 cases, dindevan (phenyl indanedione) in 15 cases, tromexan and dindevan combined in 10 cases, and cumopyran, a long action coumarin, in one case.

Prothrombin estimation was by Quick's one-stage method, and in this paper prothrombin activity is given as a percentage of normal read from a plasma dilution curve.

Control of treatment

In 30 of the patients the response to initial anticoagulant therapy was determined while they were in hospital; 16 were treated from the beginning as out-patients. In the latter group no attempt was made to depress prothrombin activity rapidly, and during the first two weeks of treatment a curve of variation in prothrombin activity was obtained by twice weekly estimation at different points in the cycle (fig 1). Our aim was to obtain ultimately a range of prothrombin activity from 30 to 60% of normal during each cycle. It was hoped in this way to avoid any cumulative effect and also to allow for any variation in the patient's response to the drug. With tromexan the lowest prothrombin levels were usually recorded on the day without the drug, and the highest were found on the first or second day of the cycle. With dindevan, which has a longer period of action than tromexan, the curve of variation in prothrombin activity frequently sloped in the opposite direction, the lowest prothrombin levels being found on the first day of the cycle (fig. 2). Cumopyran may cause

activity of as low as 5% of normal was occasionally recorded In 35 of the patients with arterial thrombosis, prothrombin activity on different days of the cycle has varied between 20 and 70%. In 16 patients the majority of whom had gross hypertension the levels have varied between 10 and 100%

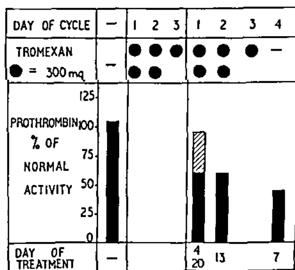


Fig. 1. The determination of the response to tromexan in an out-patient (D.W./47, popliteal artery block) at the start of therapy. In the time column, the upper figure refers to the higher prothrombin activity level.

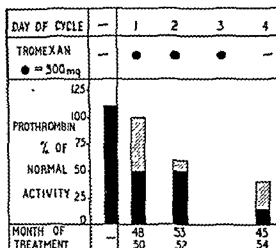


Fig 4. The maximum and minimum prothrombin activity levels found in a patient (W.W./28, inferior and superior vena caval thrombosis) between the 40th and 56th weeks of treatment while on an interrupted four-day cycle of tromexan; this patient previously developed severe hæmaturia on a daily dose of 225 mg of tromexan for three weeks.

hæmoptysis one case each Four patients complained of severe epigastric pain troubling them only when they were on anticoagulant therapy and three refused to continue because of this.

Four major and four minor operations have been performed on patients in this series without complications, anticoagulant therapy having been stopped two to three days before operation and restarted between the first and seventh post-operative days. No emergency surgery has been required.

Comments

We believe that this type of therapy should be used only in cases where disability is severe or there is danger to life.

It is essential that the patient should understand the effect of these drugs and the dangers of their use, and should be instructed to report back to hospital at once if any untoward side-effect appears.

Many workers may consider that the level of prothrombin activity has not been kept low enough, but we believe that low levels which are safe in hospital may not be safe when the patient is working and exposed to the risk of trauma and intercurrent illness.

We consider that in this series estimation of prothrombin activity at the relatively long interval of one month has proved a safe method of control mainly because of the scheme of interrupted dosage which has been used.

1. *Wright, I S, Bourgain, R. H, Foley, W. T, McDevitt, E, Gross, C., Burke, G, Simon, E, Lieberman, S, Symons, C*, and *Huebner, J.* Circulation 9, 748 (1954) – 2. *Tulloch, J.*, and *Wright, I S* Circulation 9, 823 (1954).

Summary. Long-term anticoagulant therapy has been used in a group of patients with chronic or recurrent thrombo-embolic disease. The initial response of the patient to the "anti-prothrombin" drug was determined by frequent estimation of "prothrombin level" during the first two weeks of treatment, and a scheme of interrupted dosage was devised

Of the four deaths recorded, three were in patients in whom the venous blocks were associated with carcinoma and metastases. During anticoagulant therapy their symptoms due to venous blockage were relieved. The fourth death occurred in a patient who developed coronary infarction one month after the end of a three months' course of anticoagulant therapy given for recurrent idiopathic deep venous thrombosis.

Arterial thrombosis. In a total of 51 patients, 15 patients had had a major amputation or had ischæmic skin lesions prior to start of anticoagulant therapy. Eight of these improved six became worse and one died after losing all four limbs.

In the other 36 patients the skin of the affected limbs was intact at the start of treatment. In 29 of these their initial condition has been maintained or improved, 15 of them have returned to work. Four are listed as worse, but in only one of these did the limbs become more ischæmic. In the second of these patients, a man aged 53 suffering from bilateral femoral artery thrombosis, anticoagulant therapy had to be discontinued after nine months because of rapid enlargement of an abdominal aortic aneurysm. The more ischæmic leg had finally to be amputated. The third had a myocardial infarct one year after the end of a seven months' course of tromexan. The fourth patient has developed Hodgkin's disease. Three patients refused to continue treatment.

Recurrent arterial emboli. Of the two patients with rheumatic heart disease and auricular fibrillation one, a man of 13, had had three cerebral emboli and bilateral femoral emboli before he was admitted for amputation of the right leg because of gangrene following
ar
be
hı
cc
H
rise to normal.

Complications. Severe hæmaturia occurred in two patients, both of whom were cases of multiple recurrent venous thrombosis and pulmonary emboli In the first case, a man of 48, who also had skin metastases of spheroidal cell carcinoma, primary site unknown, these symptoms occurred in the 20th month of anticoagulant therapy. His doctor stopped tromexan at once. The patient refused to return to hospital or to resume anticoagulant therapy. Six days later he developed signs of cerebral thrombosis and died in two days. At autopsy it was found the hæmaturia had been due to renal infarction and not as had been thought

course of streptomycin and PAS because of (?) tuberculous uveitis. At the end of the course of streptomycin and PAS he was discharged home on a daily dose of 225 mg tromexan with instructions to report back in four weeks When admitted to hospital three weeks later because of gross hæmaturia, his prothrombin activity was 5% of normal but this rapidly rose to normal following blood transfusion. Anticoagulant therapy had to be resumed within a month because of recurrence of venous thrombosis in upper and lower limbs. It is of interest that although hæmaturia had occurred after three weeks when each four days a total of 900 mg tromexan was given in equal daily doses of 225 mg, this patient has remained well and without hæmorrhagic or thrombotic complications for over one year after this episode on the same total dose, but given by the interrupted schedule of 300 mg, 300 mg, 300 mg, 0 mg in a four day cycle (fig. 4)

Other complications were minor and consisted of bruising from accidental trauma in four cases, bleeding from hæmorrhoids when constipated in two cases, epistaxis and

service has its centre at the University Hospital at Utrecht and makes use of qualified nurses, who perform venipunctures at the patient's home at the request of the attending physician. The blood obtained is brought to the hospital and its prothrombin content is determined. According to the results of these determinations the head of the Thrombosis Service gives advice to the attending physician on the dosage of anticoagulant required. If necessary, daily visits are made to the patient's home; in cases where this seems justified less frequent visits are made. At the first visit to the patient a determination is made of the patient's blood group, so that in case an accident from overdosage might occur, no time is lost before adequate therapy (e.g. transfusion) may be employed. Besides, at certain times the patient's urine is brought for examination. This appeared to be a wise precaution, since hematuria is often the first manifestation of an increased bleeding tendency.

Also those patients, admitted to the hospital with thromboembolic processes, undergo venipuncture by the nurse of the Thrombosis Service.

The number of those patients with thromboembolic processes, who need prolonged treatment with anticoagulants, is increasing

For those patients in whom ambulant treatment is feasible, the nurse of the Thrombosis Service holds office hours twice a week, she then takes blood samples and examines the urine.

This service, which has now been running for five years at Utrecht, has the advantage that many patients, who would have received treatment at home without anticoagulants, may benefit from anticoagulant therapy without having to be admitted to the hospital Besides it has been possible to centralize experiences with this line of treatment, which in the hand of the unexperienced is fraught with rather great risks. By this centralization it has been possible to minimize the number of complications A further advantage is presented by the possibility to treat the results, gained here in this rather great number of patients, according to statistical methods.

The requirements of a thrombosis service of this kind are rather modest At Utrecht—a town of 200,000 inhabitants—one nurse appears to be all the personnel required. A small laboratory, fitted with a water bath, a centrifuge and some glass work for the determination of prothrombin times (according to Quick's one-stage method) is sufficient

At Utrecht it is our opinion that for a service of this kind a nurse with experience in venipunctures and a good insight into the patient's condition as well as into his social surroundings is more suited than a technician Of course, this point is open to discussion Also experience has taught us that a nurse, after a daily routine of one month, is able to gain the same reliable results with prothrombine determinations as a technician who has been doing this determination every day for many years

Up until January 1st, 1954, the Thrombosis Service at Utrecht has performed controls of 1000 patients An annual increase of the number of patients has been noted More than half of the total number of patients is suffering from thrombophlebitis. One third of these contracted the disease as a complication of an other condition, a small number of patients acquired the disease after childbirth or trauma in 26 of the patients a *familial tendency* to the development of thromboembolic processes could be demonstrated This is a fact which, until now, has hardly been observed in literature. The only information on this subject, which I have been able to find, is from *Irving S White* in his work on "The Pathogenesis and Treatment of Thrombosis" (edited by Grune and Stratton, 1952).

Further, a number of patients suffering from thrombosis of the central retinal vein have been treated by us on request of the attending eye-specialists In about half of the patients with infarction of the lung (some 200 patients) it has not been possible to demonstrate any

aimed to keep the "prothrombin level" between 30 and 60% of normal, and yet prevent the danger of a cumulative effect. Thereafter "prothrombin" estimations were made at one to two monthly intervals. It is considered that this is a safe method for prolonged treatment of out-patients. The results suggest that the progress of the disease can be modified by this method of treatment

Zusammenfassung. Bei einer Gruppe ambulanter Patienten mit chronischen oder recidivierenden thromboembolischen Affektionen wurde uber eine längere Zeitperiode eine Behandlung mit Antikoagulantien durchgefuhrt. Die erste Reaktion auf das «Antiprothrombin-Mittel» wurde mit Hilfe haufiger Bestimmungen des «Prothrombinspiegels» während der ersten zwei Behandlungswochen ermittelt. Ein Schema fur intermittierende Dosierung wurde ausgearbeitet mit dem Ziel, den «Prothrombinspiegel» zwischen 30 und 60% des Normalwertes zu halten und trotzdem die Gefahr eines kumulativen Effektes zu verhüten. Spater wurden die Prothrombinbestimmungen noch in Intervallen von 1-2 Monaten vorgenommen. Diese Methode wird als zweckmäßig fur eine langerdauernde ambulante Behandlung betrachtet. Die Resultate geben zur Hoffnung Anlaß, daß durch diese Behandlungsart das Fortschreiten der Krankheit gehemmt werden kann.

Résumé. L'auteur a prescrit ambulatoirement des traitements anticoagulants prolongés à un groupe de malades présentant des symptômes thrombo-emboliques chroniques ou récidivants. La réaction initiale du patient à la préparation anti-prothrombinique fut suivie par des contrôles fréquents de la prothrombinémie durant les deux premières semaines de traitement. Les malades prirent l'anticoagulant par doses fractionnées pour assurer un niveau constant de la prothrombinémie, abaissé entre 30 et 60% du taux normal, tout en évitant le risque d'une cumulation Passée cette première période, le contrôle de la prothrombine ne se fit plus que tous les mois, voire même tous les deux mois. L'auteur juge que sa méthode présente toute la sécurité voulue lorsqu'il s'agit de soumettre des patients à un traitement anticoagulant ambulatoire prolongé. Les résultats cliniques donnent l'impression que cette thérapeutique permet d'enrayer, dans une mesure appréciable, les progrès de la maladie.

The Thrombosis Service at Utrecht

F. L J Jordan

University Hospital (Medical Department), Utrecht (Holland)

Since treatment by means of modern anticoagulants of the dicoumarin type is only justified when rigid laboratory control is possible, the physician treating patients with thromboembolic conditions is faced with a dilemma. He must choose either between treating the patient at his home, without giving him the benefits of modern therapy, or having the patient admitted to a hospital, where treatment according to standard rules may be given. Objections to hospital admission arise from the psychological as well as from the social point of view. These objections arise all the more if hospital admission is only necessary because of the daily determination of prothrombin time. These considerations have led us, in 1949, to the foundation of a so-called Thrombosis Service at Utrecht It is the aim of this service to enable the physicians, practitioners as well as specialists, to treat their patients with anticoagulants without having to admit them to a hospital. This

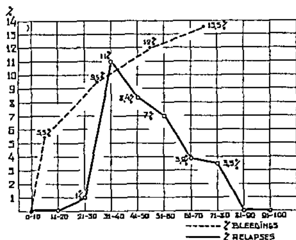


Fig 2. Percentage of bleeding occurrences (----) and relapses (——) plotted against age of the patients.

service was started; this was possible without bringing about an increase of the percentage of relapses.

Half of the bleeding accidents was related to the kidneys. We observed that these renal bleedings were quite often preceded by rather undefined *pains in the back*. We therefore regard this symptom now as a valuable warning against overdosage. The further bleeding complications seen by us comprised 25% skin bleeding, 20% nose bleeding, 10% bowel bleeding, 6% bleeding gums, 5% vaginal bleeding. In one patient bleeding from the ear was observed In one patient, who had been treated by his attending practitioner without appropriate control, we saw invagination of the bowel. Fortunately this condition receded spontaneously during transport to the hospital. In 4 patients we saw necroses occurring in symmetrical places on both upper legs. In 3 of these cases it appeared that this necrosis had occurred in those spots, which had been used for injections of penicillin Curiously enough, all these cases occurred in 1952

From our material it appeared that the chance of bleeding episodes occurring increases with increasing age of the patient. While the percentage of bleeding accidents in the age group of from 0 to 20 years amounts to about 5.5%, this percentage rises in the age group from 21 to 40 years to 9 5%, in the age group from 41 to 60 years it rises to 12%, and in the age group from 61 to 70% as high as 13% (fig. 2)

In our patients we saw clearly some influence of the time of the year (*season*) on the

for the months of

. In October again

which some slight

rash occurred and one case in which loss of hair distressed the patient.

The time it takes to obtain an adequate rise of the prothrombin time appears to be proportional to the dosage, which is being given at the start of treatment

Using dicumacyl (a preparation of the Amsterdamse Chininefabriek; formula: 3,3'-carbæthoxy-methylen-bis-[4-oxy-coumarin]), a quick working preparation, also known as tromexan or pelentan, with an initial dosage of 800 mg, the medium rise of prothrombin time found after 24 hours, amounted to 6 seconds; with 600 mg the rise attained 4 9 seconds and with 400 mg only 3 8 seconds.

peripheral thrombosis or phlebitis. In 12 patients the thrombosis was found only after the first infarction of the lung had occurred.

Other indications for treatment with anticoagulants were myocardial infarction, angina pectoris, Buerger's disease, peripheral sclerosis of blood vessels, atrial fibrillation, cerebral embolism and peripheral arterial embolism.

We had the impression that in Buerger's

beneficial effect on the patient's complaints.

pheral arteriosclerosis appeared also to react

Even in

now. Of co

If rather

ing occurs, will increase. If, on the other hand, treatment is being applied too cautiously there is more chance for relapses to occur. It appeared from our material that with a prothrombin time of 25 seconds (the control being about 15 seconds) the chances for complications to occur, is minimal (fig 1)

In about 5% of our cases we observed a relapse. To our astonishment we saw that the percentage of relapses was highest in the age group from 31 to 60 years Most of the relapses were seen between the 30th and the 40th year of life (fig. 2).

In the age groups of 40 years and older the percentage of relapses decreases rapidly with increasing age. Under 30 years practically no relapses have been seen.

In myocardial infarction, a condition for which more than 100 of our patients received treatment, we saw a relapse in 4 patients, in which 2 of these relapses had a fatal outcome.

The number of bleeding episodes (counting also minimal bleeding, in which only few erythrocytes were found in the urine) amounted to 10% of our cases. The percentage of slight bleeding episodes, in which no treatment was required, amounted to about 6,5%, some 2,5% were treated with vitamin K, while only in 0,8% of these cases transfusion was necessary. It appeared to be possible to reduce the percentage of bleeding complications to about half of the number of such complications, which we saw when the thrombosis

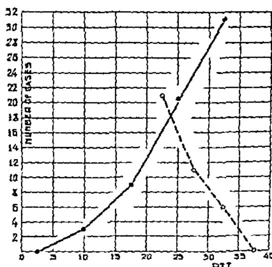


Fig. 1. Number of relapses with different values of prothrombin time (-----) and number of bleeding occurrences with different values of prothrombin time (——). – Abscissa · Values of prothrombin times. Ordinate: Number of bleeding occurrences and number of relapses respectively.

prothrombin time is determined at the hospital and the patient's own doctor (general practitioner or specialist) receives further advice on the required dosage of anticoagulant.

When treatment is started the nurse visits the patients every day; later on the home visits become less frequent. A few times a week the nurse treats ambulant patients in her office.

In this way it has become possible to keep a central record of experiences with the modern anticoagulants. At the same time it has become possible to evaluate statistically the data obtained. A familial tendency to thrombosis has been found. There is a direct relationship between bleeding occurrences and age of the patient. A distinct relationship between the *bleeding tendency and the season could be found.*

Some experiences with the thrombosis service at Utrecht are communicated.

The Netherlands' Red Cross aims at an organization of this service on a national basis.

Zusammenfassung. Die moderne Behandlung mit gerinnungshemmenden Stoffen macht eine geregelte Kontrolle der Prothrombinzeit notwendig. Diese Kontrolle ist die Ursache, daß Patienten, die sonst sehr wohl zu Hause behandelt werden konnten, doch in ein Krankenhaus aufgenommen werden mussen. Um die Vorteile der modernen Behandlung mit denen einer Behandlung im eigenen Hause kombinieren zu konnen, wurde im Jahre 1949 unser Thrombosedienst eingerichtet. Dieser Dienst arbeitet mit einer diplomierten Pflegerin, die die notige Übung in der Venenpunktion und auch in der Prothrombinzeitbestimmung nach Quick erworben hat. Die Pflegerin besucht die Patienten zu Hause und macht dort die Venenpunktion Daraufhin werden im Krankenhaus die Prothrombinbestimmungen gemacht und dem *behandelnden Arzt (Hausarzt oder Spezialist)* Anweisungen fur die geeignete Dosis des Medikamentes gegeben.

Zu Beginn der Behandlung besucht die Pflegerin die Patienten taglich, später wird die Zahl der Hausbesuche vermindert. Es gehort auch zur Aufgabe der Pflegerin, mehrere Male in der Woche eine Sprechstunde fur ambulante Patienten zu halten. Es ist auf diese Weise moglich, die Erfahrungen mit den modernen gerinnungshemmenden Mitteln zu zentralisieren. Auch statistische Bearbeitung des Materials wird hiermit moglich gemacht.

Einige Erfahrungen aus dem Utrechter Thrombosedienst werden mitgeteilt.

Das Niederländische Rote Kreuz möchte derartige Thrombosedienste im ganzen Land organisieren

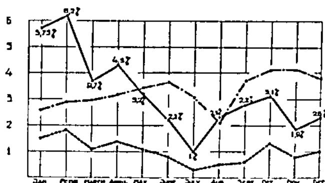
Résumé. Le traitement moderne des thromboses avec les substances anticoagulantes exige un contrôle régulier du «temps de prothrombine» Pour pratiquer ce contrôle, il est nécessaire d'*admettre dans un hôpital nombre de patients qui autrement* pourraient être traités chez eux. Pour offrir à nos malades les avantages du traitement moderne à domicile, nous avons fondé le service de thrombose en 1949. Une infirmière diplômée est liée à ce service. Cette infirmière visite les patients chez eux et fait la prise de sang par ponction veineuse. Après, elle fait la détermination suivant Quick et le médecin traitant (praticien ou spécialiste) reçoit un avis sur la dose du médicament qu'il faut prescrire.

Au début du traitement, l'infirmière fait des visites quotidiennes chez le patient; au cours du traitement le nombre des visites diminue En outre, plusieurs fois par semaine l'infirmière donne des consultations pour les malades ambulants.

Cette organisation nous donne la possibilité de centraliser des expériences avec les anticoagulants et de les évaluer avec les méthodes statistiques.

Quelques expériences du service de thrombose sont communiquées

La Croix Rouge des Pays-Bas vise à une organisation nationale du service de thrombose.



——), total numb
.nd total number

Using 200 mg of dicoumarin (this preparation is called dicumol by the Amsterdam Chininefabriek, formula 3,3′-methylen-bis-[4-hydroxycoumarin]) we generally found th same values after 18 hours as we had found after 24 hours using 800 mg of dicumacy We notec
so that a
so-called quick-acting anticoagulants are being used.

Of 5 patients the time required for an adequate level of prothrombin time to be attained with dicumacyl appeared to be very long; the same was true of 12 patients who received treatment with dicumol. It struck us as curious that some patients who failed to react to a rather prolonged and high dosage of *one* preparation reacted promptly to a normal dosage of the other, and vice versa.

It should be noted that we got the impression that administration of vitamin P (rutine) seems to lessen the tendency to bleeding. This observation was published in Bruxelles-Médical, 1951, and the tendency to bleeding had been measured by petechiometry. Some similar experiences have recently been published by *Shapiro* and *Spitzer* in the April number of Angiology, 1954.

The organization of the Thrombosis Service has been followed now in different places in the Netherlands, and apparently it fulfills an urgent n
Netherlands' Red Cross took the initiative to organi
start these services at first in those places, which ha
With this organization, which if possible will be joine
a start has been made already. It is the aim of the Re
local physicians who want to organize a thrombosis service; on the other hand, the Red Cross will run a service of this kind in places where this seems indicated. By arriving at a uniform organization of the thrombosis service in the whole country, a large experience may be gained and is open to a central statistical interpretation.

Summary. Modern treatment with anticoagulants necessitates regular control of prothrombin times. For this reason many patients who otherwise might be treated at home must be admitted to a hospital. In order to combine the advantages of modern treatment with treatment in the patient's home, a "Thrombosis Service" was started at Utrecht in 1949. A qualified nurse is attached to this service who has acquired the necessary skill in venipuncture and in determination of the prothrombin time according to Quick's method. This nurse visits the patients at home and performs the venipuncture. Afterwards the

Neuhof (9) und die von *de Takats* (1950) ·
intramuskulären Gebrauch des Heparin .
embolischen Erkrankung; ebenso die Erfa...
satz zu ihnen stehen *Bauer, Bostroem* und *Kallner* (11) und *Jorpes, Bostroem* und *Roch-Norlund* (12). Die von diesen Autoren beobachteten nachteiligen Nebenwirkungen sahen wir nicht; wir konnen nur uber zwei allergische Reaktionen berichten, die sofort mit antiallergischen Mitteln und mit Protaminsulfat behoben wurden. In 5 Fällen traten lokale Hämatome bescheidenen Ausmaßes auf. Wir mochten dazu bemerken, daß die Injektion intraglutaal mit einer langen dunnen Nadel erfolgen muß.

Wir sind der Ansicht, daß Heparin intramuskulär in der Prophylaxe der Thromboembolien gute Resultate geben kann, vorausgesetzt, daß es von erfahrenem Personal verabreicht wird. In der Therapie der Thrombosen und der Lungenembolien bewahrt jedoch das intravenos verabreichte Heparin sein Primat.

1. *Maurizio, E.* u. Mitarb.: Bericht I. Symposium uber Probleme der Blutgerinnung, Genua 1953 (im Druck). – 2. *Maurizio, E.*· Gazz. med. ital (im Druck). – 3. *Bianchi, M.*, und *Malagamba, G.*: Bericht Ital. Kongr. Obstet. Gynäk., Rom 1953. – 4 *Malagamba, G.*· Zbl. Gynäk. 17, 659 (1953). – 5. *Malagamba, G.*· Zbl. Gynäk. 12, 171 (1954). – 6. *Lee, R. I.*, und *White, F. D* · Amer. J. med. Sci. 145, 495 (1953). – 7. *Koller, F* , und *Fritschy, W.* Helv. med. Acta 14, 263 (1947). – 8. *Walker, W.*, und *Rhoads, F.*· Surgery 15, 859 (1945). – 9. *Stats, J.*, und *Neuhof, J.* Amer. J. med. Sci 14, 159 (1947). – 10. *Wynn, A.*, und *Goodwin, J. F.* Brit. med. J 26, 893 (1952). – 11. *Bauer, G.*, *Bostroem, H* , *Jorpes, E.*, und *Kallner, S.* Acta med scand. 3, 188 (1950) – 12. *Jorpes, J. E* , *Bostroem, H.*, und *Roch-Norlund, A* · Acta chir. scand. 101, 279 (1951)

Zusammenfassung. Der Verfasser diskutiert die Vorteile und Nebenwirkungen der intramuskulären Verabreichung von Heparin. Anschließend berichtet er über die Erfahrungen mit dieser Applikationsart des Heparin bei der Behandlung und der Prophylaxe der Thrombosen an der Universitätsfrauenklinik Genua

Résumé. L'auteur rappelle les avantages et les inconvénients au cours de l'administration intramusculaire de l'héparine Il expose les expériences faites à la Clinique Obstétrique et Gynécologique de Gênes lors de la prophylaxie et de la thérapeutique des thromboses.

Summary. Advantages and inconveniences of the intramuscular administration of heparin are discussed. The experiences of the Gynæcological Department, University of Genoa, on the prophylaxis and therapy of thromboembolic diseases with endomuscular heparin is examined.

Diskussion

P. Broustet, Bordeaux (France). L'injection intramusculaire de 150 000 unités d'héparine, matin et soir, ne maintient une hypocoagulabilité valable (contrôlée par un allongement substantiel du temps de coagulation) que chez 60% des malades Pour les autres, l'injection intramusculaire ne maintient que pendant 6–8 heures (au lieu de 12) une hypocoagulabilité valable. En outre, si l'on a besoin de poursuivre un traitement prolongé au delà de 8–10 jours, il est exceptionnel de n'être pas obligé d'interrompre au delà d'un mois.

Über die intramuskuläre Verabreichung von Heparin

M. Feraboli
Universitätsfrauenklinik Genua (Italien) – Direktor: Prof. E. Maurizio

Die Notwendigkeit, die thromboembolische Krankheit in ihren ersten Anfängen, noch bevor anatomische Läsionen bestehen, zu erfassen, beruht auf der Wirkungsweise der stärksten dagegen verfügbaren Waffe, d. h. der Antikoagulantien.

Wie *Maurizio* schon mehrfach versichert hat (1, 2, 3, 4, 5), ist die Wirkung der Antikoagulantien in erster Linie prophylaktisch, sie verhindern oder verzögern die Bildung des Thrombus. Die Erfolge in der Behandlung der thromboembolischen Komplikationen post partum oder nach gynakologischen Eingriffen sind um so großer, je fruhzeitiger man die Mittel einsetzt.

Die Prophylaxe und Therapie der gynakologischen und geburtshilflichen Thromboembolien ist in der Universitatsfrauenklinik Genua ausschließlich auf die Verabreichung der Antikoagulantien eingestellt. Sowohl Heparin wie Thrombocid, Dicumarin, Tromexan, Phenylindandion und Marcoumar werden ausgiebig angewendet.

1952 wurde in unserer Klinik mit der Verabreichung des Heparin auf intramuskulärem Wege begonnen, nachdem es viele Jahre lang ausschließlich intravenos in 4–5 Injektionen pro Tag verabreicht worden war.

Die Begrundung fur die Notwendigkeit der intravenösen Verabreichung liegt in der schnellen Elimination des Heparin, das zum Teil von einem Enzym, Heparinase, gebunden,

zwar nach dem in den Arbeiten unserer Klinik erlauterten Schema (1, 2, 3, 5), während in einigen Fallen die intramuskuläre Verabreichung des Heparin mit der intravenosen ver-

mit der gleichen Technik ausgefuhrt wird

Außer den individuellen Unterschieden muß berucksichtigt werden, daß die Beibehaltung «der wirksamen Koagulationszeit» (worunter ein mindestens doppelt so großer Wert wie normalerweise zu verstehen ist) in Beziehung zu der Tatsache steht, ob die Patientin eine Thrombosebereitschaft zeigt oder nicht oder ob sie geradezu eine Thrombose hat.

Die intramuskulare Heparinbehandlung dauert 6–8 Tage sowohl nach gynakologischen Operationen als auch im Wochenbett. Die täglichen Dosen liegen bei 300 mg, auf zwei Spritzen, eine am Morgen und eine am Abend, verteilt.

Zur Kontrolle der Therapie wird am Abend des ersten Tages das heparinische Antithrombin mit dem Gerinnungsbesteck von *Marbet* und *Winterstein* bestimmt. In den folgenden Tagen ist die Kontrolle nicht mehr notig. Die Angaben von *Walker* und *Rhoads* (8), von *Stats* und

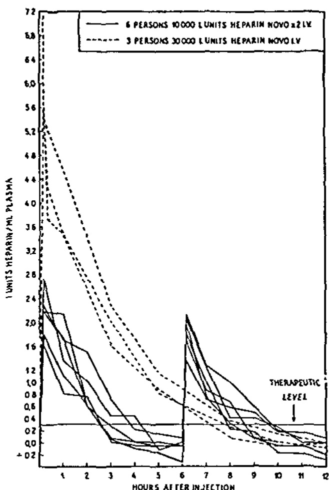


Fig. 1. Heparin content in plasma after intravenous injection.

seen to be exceeded after 30 minutes to 1 hour, the effect reaches the maximum after about 4 hours and the therapeutic effect lasts for 12 to 15 hours. As expected the standard deviation in the results is great Fig 3 shows the effect of the same dose—30,000 IU given subcutaneously to 12 persons. Here again therapeutic effect is achieved in 30 minutes to 1 hour and lasts for 12 to 15 hours, but the maximum effect after 4 hours is slightly lower than after intramuscular injections.—The dependence of duration of effect on the size of the dose was examined after intramuscular injections, and it was found that: 15,000 IU heparin gives therapeutic effect for about 7 hours, 30,000 IU for about 13 hours and 60,000 IU for about 24 hours. The addition of ephedrin did not increase the duration.—The question of cumulative effect was examined in 6 medical patients each receiving 30,000 IU 5–9 times either intramuscularly or subcutaneously at an interval of 12 hours. Clotting time and heparin content were assayed before each injection, and both after i.m. and after s.c. injections either a slight gradient or a slight constant increase was found. In case of several depositions of heparin it will therefore be advisable to check the coagulation time as a guide for the dosage (28), and the latest experience indicates that a dose of 25,000 IU will normally be adequate.

Subcutaneous Application of Heparin

I. Rein, F. Raaschou, and Lisbeth Vestergaard

III. Department, Copenhagen Municipal Hospital (Director, P. Iversen, M D)
and Research Department, Novo Terapeutisk Laboratorium A./S., Copenhagen (Denmark)

To achieve a prolongation of the action of heparin several preparations for subcutaneous or intramuscular injection have been proposed (2, 5, 24, 25, 27, 29, 37, 39), but only two of these have come into practical use, i.e. heparin in a gelatin dextrose medium (2, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 22, 23, 31, 32, 35) and concentrated aqueous heparin solution (18, 38). Having regard to the conflicting views expressed in the literature concerning advantages and disadvantages connected with the application of the concentrated aqueous heparin solution (1, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 20, 30, 36, 38, 40), we wished to carry out trials with this preparation. As to heparin in gelatin-dextrose, we can confirm the statements that this sort of preparation causes severe local pain and that injection is difficult on account of the gelatin. As it was moreover found that the effect of heparin in gelatin-dextrose lasts no longer than the effect of aqueous heparin solution in the same dose (30), we confined ourselves to an examination of the concentrated aqueous heparin solutions (33).

The heparin employed was from Novo, Copenhagen. The intramuscular injections were given deep intramuscularly in the buttocks and the subcutaneous injections on the upper front part of the thigh. T[illegible]
was determined accordin[illegible]
titrated with protamine. [illegible]
that the heparin binding effect of protamine is so strong as to block the anticoagulant action of the heparin. In our modification of the method (34), thrombin is employed both for releasing the coagulation and as an indicator of the titration. The addition of thrombin ensures that the titration is practically unaffected by a larger or smaller amount of thromboplastin in the plasma samples. The antithrombin effect of heparin is utilized for determining the point of equivalence, as a small excess of heparin in proportion to protamine has a marked effect on the coagul[illegible]
heparin content of the plas[illegible]
also influence the titration. [illegible]

[illegible]

effect, we arbitrarily chose a coagulation time of 15 minutes (3, 8, 40). The heparin content in plasma corresponding to a clotting time of 15 minutes was on an average 0.3 IU heparin/ml. These values: 15 minutes and 0.3 IU heparin/ml plasma were employed as limits of therapeutic effect in the evaluation of the results (33) [illegible]
injected but not the dose made no difference in the [illegible]
20,000 and 40,000 IU/ml and in most of the experi[illegible]
shows the effect of intravenous heparin injections. 30,000 IU heparin have been given to three persons once, whereas six persons received 10,000 IU twice at an interval of 6 hours,

[illegible] chosen will be found during about half the 24 hours only. Fig. 2 shows the effect of intramuscular injections of 30,000 IU heparin in 27 persons. The therapeutic limit is

and small ones in 7. It is probable that subcutaneous application of heparin involves less risk of hematomata than intramuscular application and a much better chance for the hematomata to be ascertained early, thereby making it possible to follow their course. As other drawbacks after subcutaneous heparin injections such as erythemata and infiltrations have only been slight, we consider it justifiable to state that subcutaneous heparin therapy is practicable.

In contrast to intravenous application subcutaneous application gives a continuous heparinization of the patient, which from a theoretical point of view seems to be an advantage.—It is most important that only two subcutaneous injections need be given a day—for instance 2 × 25,000 IU; whilst in the intravenous therapy 4 injections a day are given. It is moreover a practical advantage that subcutaneous injections may be given by the nurse. Finally, subcutaneous injections may be employed in cases where it is difficult to give intravenous injections on account of small or less accessible veins.

1. *Abrahams, D. G.* Brit. med. J. 1950/II, 1418. – 2. *Aufauvre, C.*. Paris méd. 40, 372 (1950). – 3. *Baker, D. V., Warren, R.*, and *Bello, J. S.* New Engl J. Med. 244, 436 (1951). – 4. *Bauer, G., Bostroem, H., Jorpes, E.*, and *Kallner, S.* Acta med. scand. 136, 188 (1950) – 5. *Bryson, J. C.*, and *Code, C. F.*· Proc. Mayo Clin 19, 100 (1944). – 6. *Chargaff, E*, and *Olson, K. B.*· J. biol. Chem. 122, 153 (1938). – 7. *Col* [illegible] *Cosgriff, S. W., Cross, R. J.*, and [illegible] Farmaco 6, 51 (1951) 10. *de T*[illegible] med. J. 1950/II, [illegible] – 13. *Evans, P. R. C.*, [illegible] *J.*, and *Levinson, J. E.*, [illegible] Lancet 1950/II, 667. – 16 *Hauch, E. W.*, and *Barker, N. W.* J. Lab. clin Med. 38, 550 (1951). – 17. *Hohf, R. P., Dye, W. S.*, and *Julian, O C* J. Amer. med. Ass. 152, 399 (1953). – 18. *Jaques, L. B., Charles, A. F.*, and *Best, C. H.* Acta med. scand. Suppl. 90, 190 (1938). – 19. *Jorpes, E.* Nord. Med. 43, 199 (1950). – 20. *König, F. E.*. Schweiz. med. Wschr. 83, 40 (1953). – 21. *Lee, R J*, and *White, P. D.*: Amer. J. med. Sci. 145, 495 (1913). – 22. *Loewe, L.* Amer. J. Med. 3, 447 (1947). – 23. *Loewe, L, Rosenblatt, P.*, and *Lederer, M.*. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 50, 53 (1942) – 24. *Loomis, T. A.*, and *Jesseph, J. E.*. J. Pharmacol. 106, 83 (1952). – 25. *Loomis, T. A, Jesseph, J. E*, and *Beyer, R. E.*· J. Pharmacol. 104, 87 (1952). – 26. *Lund, E*. Ugeskr. Læg. 115, 80 (1953). – 27. *Marmont, A.*, and *Palmieri, A.*· Boll. Soc. ital. Biol. sper. 25, 1341 (1949). – 28. *McClern R S* and *Yarborough, J. A.* Circulation (N.Y) 4, 394 (1951). – 29. *Merz, W. R.*. Gynaecologi [illegible] *Millan, R L.*, and *Brown, K.* [illegible] *sandro, D R* Amer Practit. ([illegible] *schou, F., Refn, I.*, and *Vester* [illegible] *L*· Scand. J. clin.Lab. Invest [illegible] 36. *Stats, D.*, and *Neuhof, H.* Amer. J. med. Sci. 214, 159 (1947). – 37. *Wald, N., Applezweig, N., Cohen, I. B., Vorzimmer, J. J*, and *Sussman, L. N.* Amer. J clin. Path. 21, 641 (1951) – 38. *Waller, J.* jr.· Surgery 17, 54 (1945) – 39 *Vorzimmer, J. J., Sussman, L. N.*, and *Marder, H. J.*: J. Amer. med Ass 138, 747 (1948) – 40. *Wynn, A., Goodwin, J F*, and *Birbeck, A* Brit med. J. 1952/I, 893.

Summary. The protracted effect of aqueous heparin solutions following intramuscular and subcutaneous injections is examined with the aid of determinations of coagulation time and titration of heparin content in plasma with protamine Intramuscular and subcutaneous injection of 25,000–30,000 IU heparin renders effect for 12 to 15 hours. On account of the risk of severe hematoma, however, intramuscular injections of heparin are not advisable. After subcutaneous injections local reactions occur in about a fourth of cases in the form of hematoma, erythema, and tender infiltrations, but these reactions being slight to moderate, do not contraindicate subcutaneous injections of heparin.

Zusammenfassung. Die protrahierte Wirkung wäßriger Heparinlosungen nach intramuskulären und subcutanen Injektionen wird mittels Bestimmung der Koagulationszeit

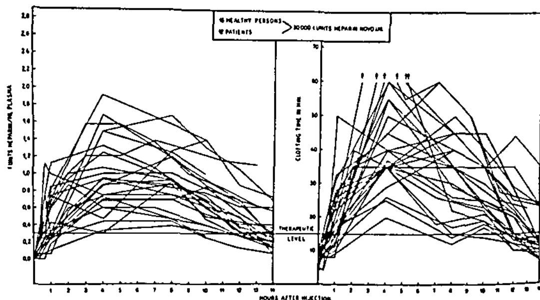


Fig. 2 Heparin content in plasma and clotting time after intramuscular injection.

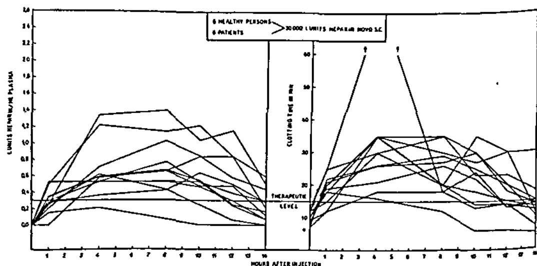


Fig 3. Heparin content in plasma and clotting time after subcutaneous injection

by

large hematomata developed in 3 out of 10 cases, and in 1 of these cases the p-

The patient, an elderly man, who on an earlier occasion had shown signs of heart failure with congestion of the lung, was admitted with pulmonary edema. After 4 days of intramuscular injections of heparin (2 × 30,000 IU in the 24 hours) it was found that a gross bleeding had occurred in the right thigh, and despite blood transfusions and injections of protamine the patient died. This one case shows the risk of grave hemorrhage after intramuscular injection of heparin and corresponds to earlier statements that intramuscular injections of any kind during anticoagulant therapy should be avoided (7, 17, 26).—After subcutaneous injections of heparin large hematomata were seen after 2 out of 82 injections

Über das Prinzip der lokalen Heparintherapie

R. Gottlob
Chirurgische Abteilung des Kaiser Franz Josef-Spitals, Wien (Österreich) – Vorstand: Prof. F. Mandl

Seit Einführung des Heparins hat es nicht an Versuchen gefehlt, das Medikament nach Gefäßoperationen lokal zuzuführen, um am Orte der Gefährdung eine besonders hohe Konzentration zu erhalten. Dieses Prinzip wurde sowohl nach Eingriffen an Arterien (3, 4, 9, 10) als auch nach Operationen an Venen (1, 8) erfolgreich angewendet, um die Gerinnselbildung an den Naht- oder Ligaturstellen zu verhindern. Versuche zur Therapie der Venenthrombosen durch lokale Heparinzufuhr wurden erstaunlicherweise bis vor kurzem noch nicht beschrieben. Erst 1953 berichteten *Gottlob* und *May* (5) über 22 Fälle von Thrombosen, die nach lokaler, kontinuierlicher Heparinzufuhr schon auf sehr kleine Heparindosen ungewohnt schnelle Besserungen zeigten. Ein Einzelfall wurde im gleichen Jahr auch von *Blum* (2) publiziert.

Wird in der Peripherie einer Extremität laufend Heparin infundiert, dann kommt es in den Venen dieser Extremität zu einer Heparinkonzentration, die höher ist als die Konzentration im Blute des übrigen Körpers. Der Wert der lokalen Heparinzufuhr wird davon abhängen, wie stark die Konzentration von der Extremität zum restlichen Körper abfällt, mit anderen Worten, wie weit es zu einer örtlichen Anreicherung des Heparins in der Extremität kommt. Von einer lokalen Heparinanreicherung können wir folgende Vorteile erwarten.

1. Die Heparinwirkung am Orte der Erkrankung wird intensiver sein, dadurch wird die Behandlungszeit verkürzt
2. Es wird möglich sein, mit Bruchteilen der üblichen Heparintagesdosen auszukommen, dadurch wird die Therapie billiger
3. Auch Fälle, bei denen früher wegen Blutungsgefahr die Anwendung von Heparin unzulässig war (z. B. in den ersten Tagen nach größeren Operationen, unmittelbar vor und nach Geburten, bei blutenden Prozessen im Magendarmtrakt, bei Gefahr einer Gehirnblutung usw.) können bei lokaler Applikation heparinisiert werden.

Unsere Erfahrungen bei 38 Fällen, die lokal heparinisiert wurden, konnten uns überzeugen, daß die oben angeführten Vorteile tatsächlich bestehen (Kasuistik s. unser Ausstellungsreferat S. 767ff.). Bei massiven Thrombosen der tiefen Wadenvenen setzt die Rückbildung der Krankheitssymptome (Schmerzen, Schwellung usw.) ohne Heparintherapie nach mehreren Wochen, bei genereller Heparintherapie nach 8 Tagen, nach lokaler Heparinapplikation aber schon nach 2–3 Tagen ein. Dabei wurden als Tagesdosis 3–5 cm³ Liquemin

Die Technik der kontinuierlichen lokalen Heparinzufuhr wird von *May* (s. S. 770ff.) genau
erfläch-
a. Auch
etracht.

und Titration des Heparingehaltes des Plasmas mit Protamin untersucht. Intramuskuläre und subcutane Injektionen von 25000–30000 IE Heparin wirken während 12–15 Stunden. Wegen der Gefahr schwerer Hämatome sind jedoch intramuskuläre Injektionen von Heparin nicht ratsam. Nach subcutanen Injektionen treten bei ca. einem Viertel der Fälle lokale Reaktionen in Form von Hämatomen, Erythemen und schmerzhaften Infiltrationen auf, doch stellen diese Reaktionen, die sehr leicht bis leicht sind, keine Kontraindikationen für subcutane Injektionen des Heparins dar.

Résumé. L'effet prolongé des solutions aqueuses d'héparine après des injections intramusculaires et sous-cutanées est examiné à l'aide de la détermination du temps de coagulation et du titrage de l'héparinémie avec la protamine. Une injection intramusculaire et sous-cutanée de 25 000–30 000 UI d'héparine fait effet pendant 12–15 heures. Cependant, les injections intramusculaires d'héparine ne sont pas à conseiller, à cause du risque d'hématome grave. Des réactions locales sous forme d'hématome, d'érythème et d'infiltrations sensibles, se produisent dans le quart des cas environs à la suite des injections sous-cutanées; ces réactions étant légères à modérées ne contre-indiquent pas les injections sous-cutanées d'héparine

Discussion

R. Tournay, Paris (France) Après l'usage de l'héparine seule, de l'héparine additionnée de procaïne en injections intramusculaires nous avons abandonné cette voie d'introduction à la suite d'hématomes profonds, dont l'un considérable et secondairement infecté a mis en danger la vie de la malade.

La voie sous-cutanée ne présente pas ces inconvenients au même degré, mais la répétition de ces injections ne peut se poursuivre au delà de quelques jours en raison des réactions inflammatoires douloureuses consécutives, même si on prend la précaution d'appliquer préventivement des compresses humides tièdes sur les régions en cause.

intensiveren Kontrolle bedarf als die i.v. Heparintherapie

starken Dosen wird das ganze Blut des Korpers ungerinnbar werden.

Zu 3. Wird das zugefuhrte Blut schnell ausgeschieden oder inaktiviert, dann wird der generelle Effekt gering, die Wirkung vorwiegend oder ausschließlich lokal sein.

Betrachten wir nun die Verhaltnisse beim thrombosekranken Menschen, dann müssen wir feststellen, daß die Punkte 1 und 3 fur eine lokale Heparinisierung besonders gunstig liegen. ... einer thrombosekranken Extremitat ist stark herabgesetzt, das Bein ist

tasten ...

rung des Heparins ... am gesunden Tier gewonnenen ...

daher nicht auf die V

Heparinzufuhr beim ...

nen, daß nur in den Venen der behandelten Extremität eine Heparinwirkung auftritt. Unter diesen Bedingungen ist es moglich, auch bei Blutungsgefahr zu heparinisieren, allerdings darf eine Tagesdosis von etwa 15 000 E nicht uberschritten werden. Da uns diese Begrenzung als Nachteil erschien, haben wir nach einer Möglichkeit gesucht, die lokale Heparinanreicherung zu verstärken, ohne die Gerinnungszeit im ubrigen Korper zu verlangern. Hierzu schien uns besonders Punkt 3 geeignet, da das zugefuhrte Heparin leicht durch generelle Gaben von Protamin inaktiviert werden kann. Wir haben daher im Experiment lokal heparinisiert, gleichzeitig generell Protaminsulfat zugefuhrt. Die Versuchsanordnung ist aus Abb. 2 ersichtlich.

Wird bei dieser Versuchsanordnung Heparin und Protamin in aquivalenten Mengen ver- ... 5000 IE entspricht 8 cm³ einer 1%igen Protaminsulfatlosung

im Ausstellungsreferat, S 768).

begonnen wurde, «isolierte Hep

derer Blutungsgefahr in Betrac

ublichen Maximaldosen einer besonders ...

Bei solchen Fallen wird es zur Vermeidung von Blutungen aus an sich gesunden Organen (Nieren, Darm) genugen, die Wirkung des lokal zugefuhrten Heparins auf den restlichen Korper partiell durch Protamin zu paralysieren

Die Moglichkeiten, die sich durch die lokale Applikation gerinnungsaktiver Stoffe ergeben, sind mit den hier nur kurz angedeuteten Methoden keineswegs erschopft. Untersuchung ... bralen Durchblutungsstorungen sind im Gange, ebenso ... Anwendung fibrinolytisch wirkender Fermente (Fall 6, ... okale Zufuhr fibrinolytischer Stoffe laßt folgende Vorteile erwarten: 1. Es wird gelingen, mit sehr kleinen Dosen auszukommen und so schadliche Nebenwirkungen zu verringern. 2. Bei lokaler Applikation werden im Korper gebildete Hemmstoffe w...

ware denkbar,

kombinierte lokale Anwendung von Heparin ...

Zur Frage, wieweit es bei einfacher lokaler Heparinzufuhr zu einer Heparinanreicherung in den Venen der Extremität kommt, liegen bereits Untersuchungen anläßlich der intraarteriellen Dauerinfusion vor (3, 4, 9, 10). Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen konnte ich zusammen mit *May* bei gesunden Versuchstieren nach intravenöser Dauerinfusion nur eine geringe lokale Anreicherung feststellen, was schwer zu erklären ist, da zwischen beiden Applikationsformen keine prinzipiellen Unterschiede bestehen. Unsere Versuchsanordnung geht aus Abb. 1 hervor. Das Heparin wurde kontinuierlich in eine periphere Vene infundiert. Die Femoralvene wurde freigelegt, gewaschen und punktiert. Zum Vergleich wurde Blut aus der ebenfalls freigelegten Vene an der Vorderpfote entnommen. Ein typisches Versuchsprotokoll wird im Ausstellungsreferat wiedergegeben

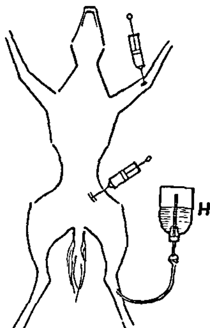


Abb. 1. Versuchsanordnung zur einfachen lokalen Heparinisierung

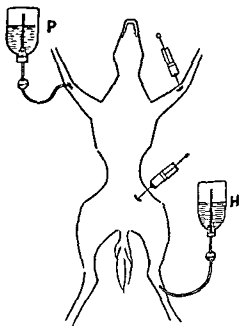


Abb. 2. Versuchsanordnung zur isolierten Heparinisierung. H = Heparin, P = Protamin

Die nur unbedeutende lokale Anreicherung führten wir zunächst darauf zurück, daß bei kleinen Versuchstieren das lokal zugeführte Heparin schneller mit dem Blut des übrigen Körpers vermischt wird, als dies etwa bei größeren Lebewesen geschieht. Ein Versuch bei einem Pferd ergab aber prinzipiell die gleichen Resultate. Auch die venöse Kreislaufzeit von der Infusionsstelle zur Punktionsstelle in der Femoralvene war beim Pferd annähernd die

Heparinisie-
vor Augen
ch einfache

Überlegungen kommen wir auf drei Punkte, die in erster Linie die lokale Heparinkonzentration beeinflussen:

1. das Minutenvolumen der behandelten Extremität,
2. die Heparindosierung,
3. die Ausscheidung bzw. Inaktivierung des Heparins.

2. Heparinization is possible in the presence of a bleeding process such as bleeding from the gastrointestinal tract or cerebral hæmorrhage and also during time of potential bleeding such as pregnancy, postpartum and postoperative periods.

By local application there is achieved an increased concentration of heparin in the diseased leg. The difference of concentration between the veins of the leg and the body-veins depends upon: 1. dosage of heparin, 2. the blood volume passing through the extremity per minute, 3. the excretion or inactivation of heparin

The decrease in heparin concentration from leg to body veins can be accentuated by using simultaneously a continuous infusion of protamine into a arm-vein. In animal experiments it was thus possible to make the venous blood of the extremity inclottable while the clotting time in the vessels of the rest of the body remained normal. This procedure is called "isolated heparinization". It is indicated if there exists venous thrombosis and danger of bleeding at the same time or if a particularly high level of heparin in the blood of the diseased extremity is desired.

Lokale Heparinbehandlung

(Ausstellung)

R. Gottlob und R. May

Chirurgische Abteilung des Kaiser Franz Josef-Spitals, Wien (Österreich) – Vorstand: Prof. F. Mandl

Lokale Heparinbehandlung heißt Konzentration der Heparinwirkung auf die erkrankte Korperregion. Die theoretischen Grundlagen der lokalen Heparinisierung wurden von den Autoren ebenso wie die klinischen Erfahrungen in einzeln gehaltenen Referaten besprochen Zur näheren Illustration sollen hier einige Versuchsprotokolle und einige typische Krankengeschichten auszugsweise wiedergegeben werden. Die folgenden Versuche dienen zur Ergänzung des Kurzreferates von *R Gottlob.*

Versuch 1. Einfache lokale Heparinisierung bei einem gesunden Hund. 23 kg schwerer Hund in Morphin-Chloralose-Narkose erhalt in eine Vene der rechten hinteren Extremität mittels Motorspritze [illegible] der rechten [illegible] Antithrombinzeit 13, 13, 14 Sek. Im Venenblut der Vorderpfote Lee-White: 7, 8, 9, 9 Min. Antithrombinzeit: 10, 12, 12 Sek. – Nach 4 Stunden Femoralis Lee-White 10, 10, 12, 12 Min Antithrombinzeit: 12, 13, 14 Sek. Vorderpfote, Lee-White 9, 9, 10, 11 Min Antithrombinzeit 10, 12, 12 Sek.

Besprechung: Auch in weiteren Versuchen konnten hohere Differenzen in den Gerinnungszeiten nicht gefunden werden. Die Unterschiede zwischen Femoralvene und Vene der Vorderpfote bewegen sich innerhalb der Fehlergrenzen.

Versuch 2. Einfache lokale Heparinisierung bei einem großen Versuchstier Pferd, 650 kg, in leichter Narkose, liegend, erhält in periphere Vene der rechten hinteren Extremität 10 000 IE Liquemin pro Stunde. Nach 2 Stunden Lee-White in Saphena knapp vor Einmundung in Femoralvene 31, 33, 34, 34, 38 Min. Antithrombinzeit: ungerinnbar. Gerinnungswerte aus V. jugularis, Lee-White: 25, 25, 28, 30, 30 Min Antithrombinzeit: 4 Min. (!).

Besprechung: Obwohl aus der behandelten Extremitat nur Blut von der Saphena entnommen wurde, auch hier nur geringe Differenzen Am Pferd wurde nur ein Versuch unternommen. Hier wurde die Kreislaufzeit von der Infusionsstelle bis zur Punktionsstelle gemessen. Sie betrug 4 Sek. Die fur einen analogen Abschnitt beim Hund gemessene Kreislaufzeit (Fluoresceinmethode) war im Durchschnitt ebenfalls 4 Sek. (3 Versuche)

1. *Blakemore, A. H.*, und *Fitzpatrick, H. F.*: Ann. Surg. 134, 420 (1951). – 2. *Blum, L.* Angiology 4, 214 (1953). – 3. *Cate, W. R.*, und *Culley, T. S.*: Surgery 35, 411 (1954). – 4. *Freeman, N. E.*, und *Gilfillan, R. S.* Surgery 31, 115 (1952) – 5. *Gottlob, R.*, und *May, R.*: Wien. klin. Wschr. 65, 936 (1953). – 6. *Gottlob, R.*, und *May, R.*: Wien. med. Wschr. 104, 211 (1954). – 7. *Gottlob, R.*, und *May, R.* Wien. klin. Wschr. 66, 415 (1954). – 8. *Lowenberg, E. L.*: J. int. Coll. Surg. 18, 422 (1952). – 9. *Murray, G. D. W.*, und *Best, C. H.* Ann. Surg. 108, 163 (1938). – 10. *Wylie, E. J.*, *Gardner, R. E.*, *Johansen, R.* und *McCorkle, H. J.*: Surgery 28, 29 (1950).

Zusammenfassung. Durch klinische und experimentelle Untersuchungen wurde gezeigt, daß die Heparinbehandlung wirksamer wird, wenn das Heparin nicht generell, sondern lokal in die erkrankte Extremität appliziert wird. Die Vorteile dieser Behandlungsform sind: 1. Die Krankheitsdauer wird trotz erheblicher Reduktion der Heparintagesdosis verkürzt. 2. Es kann auch bei Bestehen eines blutenden Prozesses (wie Magendarmblutung, Gehirnblutung) oder bei Blutungsgefahr (z. B vor und nach Geburten, in der postoperativen Phase usw.) heparinisiert werden

Durch die lokale Applikation wird eine erhöhte Heparinkonzentration im erkrankten Bein erzielt. Das Konzentrationsgefälle von den Beinvenen zu den Venen des übrigen Körpers hängt ab von: 1. der Heparindosierung, 2. dem Minutenvolumen der Extremität, und 3 von der Ausscheidung bzw. der Inaktivierung des Heparins

Das Gefälle in der Heparinkonzentration von den Venen der behandelten Extremität zu dem Gefäßsystem des restlichen Körpers kann durch eine gleichzeitige generelle Dauerinfusion von Protamin verstärkt werden In Tierversuchen konnte so das Femoralvenenblut einer Extremität ungerinnbar gemacht werden, während das Blut der übrigen Regionen eine normale Gerinnungszeit aufwies Dieses Verfahren wird «isolierte Heparinisierung» genannt. Es ist indiziert bei Thrombosen und gleichzeitiger Blutungsgefahr, außerdem, wenn eine besonders hohe Heparinkonzentration in den Venen der erkrankten Extremität erwünscht ist.

Résumé. Des recherches cliniques et expérimentales prouvent que le traitement par héparine a plus de succès en application locale dans la jambe malade. Ce traitement a les avantages suivants: 1. La durée du traitement est abrégée malgré une réduction importante de la dose quotidienne de l'héparine 2 On peut même employer l'héparine en cas d'hémorragies (par exemple hémorragies de l'estomac, des intestins, du cerveau) ou en présence d'un danger d'hémorragie (par exemple avant et après les accouchements, ou dans la période postopératoire etc.).

En application locale, on obtient une concentration plus élevée de l'héparine. La différence de concentration sanguine entre les veines des jambes et celles des autres parties du corps dépend: 1. de la dose de l'héparine, 2 du volume-minute de l'extrémité traitée, 3. de l'élimination ou de l'inactivation de l'héparine.

La chute de concentration de l'héparine entre les veines des extrémités et celles du corps

[illegible]

rinisation isolée». Elle est indiquée dans les cas de thrombose veineuse menacés d'hémorragie, et en outre quand on désire une concentration extrêmement élevée d'héparine dans l'extrémité malade.

Summary.

of heparin in

1. The duration of [illegible]

4 Tage Heparin lokal. Thrombose jetzt nach 2 Tagen beherrscht. Abklingen der Blutung. Wegen schlechten Allgemeinzustandes und Skoliose keine Operation. 1 Jahr später. Wohlbefinden, leichtes Beinödem, keine weiteren Blutungen.

Fall 3. Lokale Heparinisierung bei vorhe[illegible]
Am 9. Mai 1954 Partus. 13. Mai oberflächli[illegible]
Pulmonalinfarkt. 27. Mai bis 4. Juni täglich [illegible]
Thrombose greift auf das Becken über, nimmt weiter zu, Temperaturen täglich bis 39° C. 4.–11. Juni täglich 3 Tabl. Tromexan, Prothrombinindex zwischen 25 und 35%. Fortschreiten der Thrombose, Temperatur bis 39,6° C. 12. Juni Transferierung auf unsere Station, Beginn der lokalen Heparintherapie. 12.–16. Juni lokale Tagesdosis 20000–25000 IE. Patientin fiebert am 13. Juni ab, Abschwellen. Therapie wird mit Tromexan fortgesetzt. 26. Juni: Patientin steht auf, leichtes Beinödem.

Besprechung: *In einem Fall von therapieresistenter Beinvenenthrombose mit Übergreifen* auf das Becken, trat nach lokaler Heparintherapie schlagartig Besserung ein. Das Doppelte der lokal gegebenen Dosen konnte, vorher generell appliziert, zu keinem Erfolg führen.

Fall 4. Lokale Heparintherapie bei septischer Beckenvenenthrombose. – Aloisia V., 66 Jahre, Juni 1953 Krampfaderoperation auswärts. 7. Juli auf interne Abteilung mit septischer Thrombose aufgenommen. Bis 21. August intensiv mit Tromexan behandelt. Gleichzeitig Penicillin, später Terramycin in hohen Dosen. 6. August, die Thrombose geht von der linken auf die rechte Seite über. Decubitus. 12. August einige oberflächliche Venen der Bauchhaut thrombosieren. 18. August Beckenthrombose, kein Spontanharn mehr, Temperatur zwischen 38 und 39° C. 21. August Aufnahme auf unsere Abteilung. Lokale Heparinisierung zugleich [illegible]
35 000 IE. Am zweiten Tag Absinken der Temperat[illegible]
lung, phlebogene Abszesse an der Bauchhaut heiler[illegible]
gehen auf Tromexan und Penicillin generell. 1 Mona[illegible]
beide Vv. iliacae obliteriert waren und auch die V[illegible] cava befallen war. 10 Monate nach der Behandlung bestehen ausgedehnte Ulcera cruris beiderseits.

Besprechung: Ein auf Tromexan nicht ansprechender Fall mit septischer Beckenvenenthrombose wird nach lokaler Heparinanwendung schlagartig besser. Obwohl wir aus theoretischen Gründen bei Beckenvenenthrombosen den Wert einer lokalen Heparinisierung als zweifelhaft ansehen, war der Erfolg bei den Fällen 3 und 4 prompt.

Fall 5 Achselvenenthrombose Paget-Schroetter. – Hermine P., 36 Jahre. Am 18. August 1953 nach
[illegible]
[illegible]
Nachlassen der Schmerzen, Abschwellen nach ca. 30 Stunden beginnend. Nach 1 Woche beschwerdefrei entlassen.

Besprechung: *Die Achselvenenthrombosen sind erfahrungsgemäß sehr therapieresistent,* wir haben aber bei einem zweiten, ganz analogen Fall eine genau so prompt einsetzende Besserung beobachten können, so daß wir glauben, daß bei dieser Erkrankung eine lokale Heparinisierung besonders indiziert ist. Die ersten Zeichen einer Besserung traten bei Fall 5 schon nach 7500 IE Liquemin auf.

Fall 6. Kombinierte lokale Zufuhr von Heparin und Streptokinase. – Anton W., 49 Jahre, 1941 erstmalig Venenentzündung, seither 9 Recidive beiderseits. Am 6. Juli 1954 Aufnahme mit starkem Ödem am rechten Unterschenkel sowie mit verhärteten und inflammierten Venensträngen am Oberschenkel. 8. Juli Beginn der lokalen *Heparinisierung. Nachdem in 6 Stunden etwa 10 000 IE eingeflossen waren,* Zusatz von 6000 E Streptokinase zur Infusion. Von diesen werden innerhalb 13 Stunden etwa 4000 E infundiert, gleichzeitig erhält der Patient etwa 18 000 IE Liquemin. Die Infusion muß dann wegen Schüttelfrost abgesetzt werden. Patient erklärt aber schon zu diesem Zeitpunkt, weit weniger Schmerzen im Bein zu spüren. Am nächsten Tag deutliche Abschwellung, die vorher als harte Stränge imponierenden oberflächlichen Venen bedeutend weicher. 4 Tage nach Einsetzen der Therapie ist der Patient praktisch geheilt, es besteht keinerlei Ödem mehr.

Zusammenfassung. Bei der Heparinbehandlung hat sich besonders eine lokale Applikation, in die Peripherie der erkrankten Extremität, bewährt. Applikationsformen: Dauerinfusion

liel
auc

Das Blut aus der Femoralvene war ungerinnbar. Nach 4 Stunden Lee-White Vorderpfote: 6, 6, 6, 7, 7 Min. Antithrombinzeit: 13, 13 Sek. Femoralvenenblut wieder ungerinnbar.

Besprechung: Der Versuch wurde mehrfach wiederholt und ergab immer analoge Resultate.

Zur Ergänzung des klinischen Referates von *R. May* (S. 770ff.) sollen die folgenden *Krankengeschichten dienen.*

Fall 1. Lokale Heparinisierung wegen massiver Thrombose tiefer Wadenvenen zur Zeit einer mas-

Beinodeme. Nach 1 Jahr im Haushalt tätig, leichte Gewichtszunahme, guter Allgemeinzustand, leichtes Beinodem links

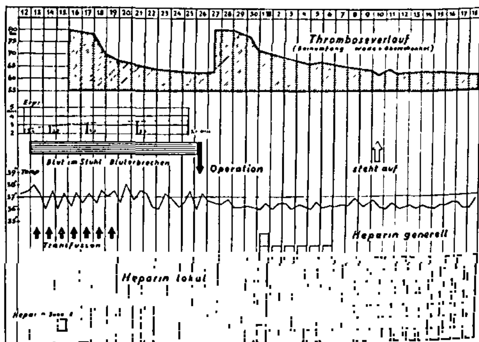


Abb 1. Krankengeschichte des Falles 1.

Besprechung: Eine generelle Heparintherapie wäre sowohl vor der Operation (akut blutendes Magenkarzinom) als auch am Tage nach der Magenresektion unzulässig gewesen, die Patientin wurde durch die lokale Heparinisierung operationsreif Die Krankengeschichte wird in Abb. 1 diagrammatisch wiedergegeben.

Fall 2. Lokale Heparinisierung
Kyphoskoliose, am 2. Januar 19
hält trotz zahlreichen Transfusio
Thrombose der tiefen Wadenven
der Thrombose nach 24 Stunden.

ist, also Thrombosen mit gleichzeitig bestehender Blutungsneigung, vor allem Ulcera des Magendarmtraktes, Gravidität, unmittelbar nach Entbindungen und Operationen. Außerdem schwere septische Thrombosen und solche Fälle, die auf eine generelle Heparinbehandlung *nicht* genügend *ansprachen.*

Grundsätzlich stehen uns vier Applikationsmöglichkeiten zur Verfügung:

1. die intravenöse Dauerinfusion,
2. die intraspongiöse Dauerinfusion,
3. die Injektion eines Depotpräparates unter die Achillessehne des erkrankten Beines,
4. die intraarterielle Dauerinfusion.

1. *Die intravenöse Dauerinfusion.* Bei 3 oberflächlichen Thrombosen und 2 Achselvenenthrombosen vom Paget-Schroetterschen Typ haben wir distal von der thrombosierten Vene einen Polythänkatheter eingeführt und einen Dauertropf von 3-5 cm³ Liquemin pro die zusammen mit . Es schien uns in d. tion überlegen. Schon vor Absetzen des Dauertropfes, bereits nach 24 Stunden, war die Thrombose in allen Fällen völlig beherrscht Besonders auffällig war dieser plötzliche Umschwung in den 2 Fällen von Achselvenenthrombosen, die zwar harmlos sind, aber doch sonst sehr lange dauern. Wir vermuten, daß gerade in diesen Fällen auch die gefäßaktive Komponente des Heparins besonders günstig zur Auswirkung kommt.

2 *Die intraspongiöse Dauerinfusion.* Bei tiefen Thrombosen ist die von uns bevorzugte Technik die intraspongiöse Dauerinfusion in den Calcaneus des erkrankten Beines. Wir glauben, daß es uns *nur* mit dieser Technik gelingt, das Mittel an die erkrankten tiefen Venen direkt heranzubringen. Wir haben mit dieser Technik 23 Patienten behandelt.

Rekordspritze vorzuspritzen.

Wir geben bei tiefen Thrombosen *ohne* Blutungsgefahr 5 cm³ Heparin zusammen mit Penicillin *und eventuell* auch Procain pro die. *Bei Blutungsgefahr* senken wir die tägliche *Dosis* auf *3* cm³ Heparin, dabei behält der übrige Körper praktisch normale Gerinnungswerte. Bei septischen Thrombosen und Beck*enthrombosen steigern wir die Dosis auf 8–10 cm³ Heparin In diesen Fällen sehen wir* eine Kontrolle der Gerinnungszeit als nötig an

Wir sehen die örtliche Anreicherung des Heparins als wesentlichstes Ziel an und stellen daher entgegen den Gepflogenheiten bei genereller Heparintherapie das behandelte Bein mit einer Gipsschiene ruhig Wir verzichten auch auf die Hochlagerung und in einigen Fällen stellten wir sogar das Kopfende des Bettes hoch, um durch weitere Verlangsamung des venösen Rückflusses die Konzentration im Bein zu erhöhen Ursprünglich gaben wir das Heparin als Dauertropfinfusion. Dies hat den Nachteil,

Wir vermeiden dies durch die von unserem Anästhesisten [illegible]

Gestehungskosten.

Diese intraspongiöse Dauerinfusion bleibt 2–5 Tage liegen. Es kommt dabei zu einer schlagartigen Entfieberung und sofortiger subjektiven Besserung des Patienten, vor allem

in eine Fußvene, zur Erfassung der tiefen Venen besser Dauerinfusion in den Calcaneus (transpongiose Infusion). Weitere Infusionen in die Arterie oder Injektion von Depotpräparaten unter die Achillessehne. Eine wesentliche Erhöhung der lokalen Heparinkonzentration entsteht, wenn die Zirkulation beeinträchtigt ist. Wird gleichzeitig mit der lokalen Heparininfusion generell eine äquivalente Menge Protaminsulfat infundiert, dann kommt es zu einer isolierten Heparinisierung der behandelten Extremität. Es gelingt so, das Venenblut einer [illegible] igen Korper die Gerinnung normal ist [illegible] ...or, wenn eine generelle Heparinisierung wegen Blutungsgefahr unzulässig ist.

Résumé. Au cours de l'héparinothérapie, l'application locale d'héparine à la périphérie du membre malade a fait ses preuves. Formes d'administration· Infusion continue dans une veine du pied ou mieux, afin d'atteindre les veines profondes, infusion continue dans le calcanéum (infusion transspongieuse). Infusions ultérieures dans les artères ou injections de préparations-retard sous le tendon d'Achille. Une augmentation substantielle de la concentration locale d'héparine se produit quand la circulation est perturbée. Au moment où l'on procède à l'infusion locale d'héparine, on administre par voie générale une quantité équivalente de sulfate de protamine, on parvient ainsi à une héparinisation isolée de l'extrémité traitée. Cela réussit à rendre incoagulable le sang veineux d'un membre, alors que dans le reste du corps la coagulation demeure normale. Il existe une indication particulière de cette méthode lorsqu'il est impossible d'hépariniser l'organisme par voie générale à cause des risques d'hémorragie.

Summary. In the treatment with heparin, a local application in the periphery of the affected limb was particularly successful Methods of administration· Continuous drip infusion in a foot vein or better—to reach also the deep veins—a drip infusion in the calcaneus (transspongious infusion). Further infusion in the artery or injection of depot-preparations under the Achilles' tendon. A substantial increase of the local concentration of heparin arises especially if the circulation is disturbed. If, together with the local heparin infusion, a simultaneous infusion of an equivalent quantity of sulfate of protamin is made generally, there results in an isolated heparinization of the treated limb. By this method it is possible to render incoagulable the venous blood of a limb while in the rest of the organism the coagulation remains normal. A special indication for this method is when a general heparinization is not allowed because of hæmorrhagic tendencies.

Klinische Erfahrungen mit der lokalen Heparinbehandlung von Thrombosen

R. May

Chirurgische Abteilung des Kaiser Franz Josef-Spitals, Wien (Österreich) – Vorstand. Prof. F. Mandl

Die *lokale Heparintherapie* wurde von uns an der chirurgischen Abteilung des Kaiser Franz Josef-Spitals in Wien an 38 Fallen seit 2 Jahren durchgefuhrt.

Sie wurde bei frischen tiefen Thrombosen und einzelnen oberflachlichen Thrombosen angewandt. Eine besondere Indikation fur die lokale Heparinisierung sind jene tiefen Thrombosen, bei denen eine generelle Behandlung mit gerinnungshemmenden Mitteln verboten

3. *Die Injektion eines Depotpräparates unter die Achillessehne des erkrankten Beines.* In 10 Fällen gaben wir beim allerersten Beginn einer Thrombose und in der Nachbehandlung nach lokaler intraspongiöser Heparinisierung täglich ½ Ampulle Depotliquemin mit einer besonders feinen Nadel tief in den Fettkörper unter die Achillessehne während 6–10 Tagen. Das Mittel wird lokal gut vertragen. Wir sahen keine Hämatome. Bei Frühfällen gelang es uns stets, die Thrombose im allerersten Beginn zu stoppen. Wir glauben, daß diese Anwendung für die Thromboseprophylaxe Bedeutung gewinnen kann.

4. *Die intraarterielle Dauerinfusion.* Sie steht bei uns noch im Stadium der experimentellen Erprobung. In die Arterie des erkrankten Beines wird ein Polythänkatheter eingeführt und mit einer automatischen Spritze verbunden. Es werden so für einen gewissen Zeitraum Heparin, Procain und Antibiotica zugeführt.

Abschließend kann gesagt werden, daß sich uns die lokale Heparintherapie gerade in den Fällen bewährte, bei denen sich eine Allgemeinbehandlung mit Antikoagulantien verbietet oder erfolglos ist. Einzelheiten der Dosierung und Technik sind als vorläufige Ergebnisse zu betrachten und werden noch weiterer Ausarbeitung bedürfen.

Gottlob, R., und *May, R.* Wien. klin. Wschr 65, 936 (1953), 66, 415 (1954); 104, 211 (1954). – *Mokdsly, H. M.*, und *Ruben, A.* Anaesthesia 9, 1 (1954).

Zusammenfassung. Während der letzten 2 Jahre wurden 35 Patienten lokal heparinisiert. Es wurden die folgenden Applikationsformen angewendet· 1. Dauertropfinfusion in eine Fußvene (nur für oberflächliche Thrombosen). 2. Transpongiöse Dauerinfusion in den Calcaneus unter Verwendung der Knochennadel nach Ballade (das zugeführte Heparin wird sowohl durch oberflächliche als auch durch tiefe Venen abgeleitet). 3. Injektion eines Depotpräparates unter die Achillessehne.

Bei einer Tagesdosis, die ca. ⅓ der sonst üblichen Heparintagesdosis ausmacht, konnte eine erstaunlich schnelle Reaktion des Krankheitsprozesses beobachtet werden. Bei massiven Thrombosen der tiefen Wadenvenen wurde schon 24–48 Stunden nach Zufuhr von 3–5 cm^3 Heparin (Liquemin) – das sind 15 000–25 000 E täglich – eine deutliche Verrin-

konnten so mit Erfolg behandelt werden Bei einem dieser Fälle trat am ersten Tag nach einer subtotalen Magenresektion ein Recidiv der Thrombose auf. Wieder war die lokale Heparinisierung erfolgreich, ohne daß es zu einer Blutung im Operationsbereiche gekommen wäre

Résumé. Pendant les deux dernières années, 35 malades ont été traités à l'héparine par application locale Les formes d'application suivantes furent employées: 1. Infusion continue dans une veine du pied (seulement pour des thromboses superficielles). 2. Infusion transspongieuse continue dans le calcaneum avec l'aiguille de Ballade (le liquide injecté est

. Injection

inférieure

du mollet on pouvait constater une réduction remarquable du volume

24–48 heures après l'injection de 3–5 cm^3 d'héparine par jour

L'héparinisation locale est surtout indiquée lorsqu'il y a menace d'hém

traité avec succès deux cas d'hémorragies récidivantes de l'estomac combin

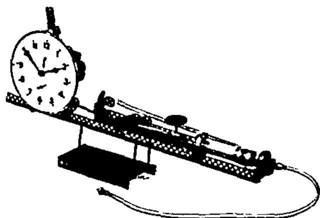


Abb. 1. Automatische Spritze nach *Mohelsky*.

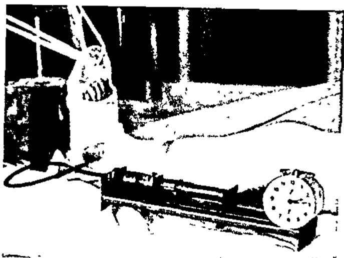


Abb. 2. Lokale Heparinbehandlung mit automatischer Spritze.

Verlust der Schmerzen und des Spannungsgefühls, obgleich die Abschwellung des Beines verzögert ist, solange die tiefe Lagerung beibehalten wird. Sodann wird die Nadel entfernt, das Bein hochgelagert und mit Bewegungsübungen begonnen. Falls keine Blutungsgefahr besteht, wird 24 Stunden vor dem Absetzen mit der Medikation von Präparaten aus der Dicumarolreihe begonnen.

Behandelt wurden mit dieser Methode 23 schwere und zum Teil septische Thrombosen. Die durchschnittliche Dauer der Lokalapplikation betrug 2 Tage, die längste 6 Tage. Der Patient stand durchschnittlich nach einer Woche auf. Bei 2 Fällen haben wir Mißerfolge erlebt, doch handelte es sich hier um Thrombosen, die weit über das Bein hinausgingen und bereits die V. cava erfaßt hatten. Aus besonderen Gründen, die wir bereits publiziert haben, wäre auch eine generelle Heparintherapie ohne Erfolg gewesen.

Komplikationen durch die Behandlung, vor allem auch am Ort der Anwendung oder Knochenmarkreizungen sahen wir nie.

of which were fatal. Other workers who have treated many patients conclude that failure is often associated with inadequate treatment, though in all large series appreciable numbers of hæmorrhagic incidents are recorded.

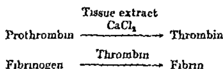
The narrow margin between effective treatment and toxicity suggests that the mechanism of the toxic and therapeutic actions should be clearly appreciated in the design of laboratory tests for the control of this form of therapy. In fact neither the reason for the therapeutic effect nor the cause of hæmorrhage are fully understood.

The action of the dicoumarin drugs

In a disease associated with thrombosis it is reasonable to assume that anything which delays coagulation will be beneficial and anticoagulant therapy was accepted without much question for this reason. But in fact neither the whole blood clotting time nor the consumption of prothrombin during clotting are much affected by the generally accepted range of anticoagulant therapy. Yet it has been shown by *Jewell, Pilkington* and *Robinson* (3) that in rabbits dicoumarin is more effective in preventing artificially induced thrombosis than is heparin, which affects in vitro clotting tests more markedly. This simple observation

tion were excessive they might bleed.

It is necessary to consider in more detail the basis of the one-stage test, since it has been widely applied in the control of anticoagulant therapy. The test is based on the classical theory of blood coagulation



gen, the speed of conversion of prothrombin to thrombin can be increased to a uniform maximum by the addition of tissue extract and $CaCl_2$, the clotting time of the mixture will be proportional to the amount of prothrombin present. The test therefore consists of adding

was a lack of prothrombin.

It was soon observed that the clotting defect caused by dicoumarin as measured by the one-stage prothrombin time test, could be restored to normal by the addition of 10% of normal serum. Since normal serum does not contain prothrombin it is clear that its correcting property could not be due to prothrombin. From this and other observations it became clear that another substance differing from prothrombin was reduced by anticoagulant

boses massives. Dans un de ces cas, il y eut récidive de la thrombose dès le premier jour ap[illegible] résection subtotale de l'estomac. L'héparinisation locale réussissait de nouveau et sa hémorragie, malgré l'intervention.

Summary. During the last 2 years 35 patients with venous thrombosis were treated wi[illegible] heparin locally. The mode of application was: 1. Continuous drop infusion into a foot vein (for superficial thrombosis only). 2. Continuous transspongious infusion into the os calcis making use of Ballade's bone needle (the applied fluid is drained by superficial as well as by deep veins). 3. Injection of a depot heparin preparation under the tendon of Achilles.

Using about one third of the usual daily dosage there was observed a surprisingly quick reaction. Patients with massive thrombosis of the deep veins showed a reduction in the circumference of the calf within 24-48 hours after a dosage from 3-5 ml of heparin (liquemin) daily (15 000-25 000 units).

Local treatment with heparin is especially indicated if danger of bleeding is present. 2 cases with severe recurrent bleeding from the stomach and massive thrombosis of the calf veins at the same time were thus successfully treated. One of these patients had a recurrence of the thrombosis the first day after subtotal gastric resection. Local heparinization was again successful without provoking any bleeding at the site of operation.

4. KONTROLLE DER ANTIKOAGULANTEN
CONTROLE DES ANTICOAGULANTS
CONTROL OF ANTICOAGULANTS

The Laboratory Control of Anticoagulant Therapy

Rosemary Biggs

Department of Pathology, Radcliffe Infirmary, Oxford (England) – Direktor: Dr. R. Smith

Patients admitted to hospital with severe cardiac infarction are about twice as likely to leave hospital alive if they are treated with anticoagulant drugs than if they receive no anticoagulants. For this reason anticoagulants have been widely used and of the drugs available those of the dicoumarin group, including dicoumarin, tromexan, dindevan and marcoumar, have pr[illegible]
dose may lead to hæ[illegible]
this communication
anticoagulants of the dicoumarin group.

The purpose of the laboratory tests used to control therapy is to ensure that enough of the drugs is given to prevent recurrent thrombosis and that insufficient is given to cause hæmorrhage. This objective might seem easy to achieve but in practice it is far from easy. Difficulties arise from several sources. The main difficulty is that the therapeutic range closely approaches the toxic range. In 78 cases treated over long periods of time by *Nichol* and *Borg* (7) there were 4 cases of recurrent thrombosis and 13 cases of major hæmorrhage, two

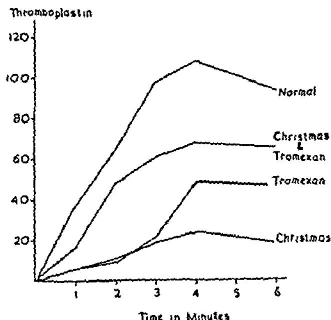


Fig 1. The curves show the formation of thromboplastin in mixtures consisting of normal $Al(OH)_3$ treated plasma, platelets and $CaCl_2$ to which is added (1) normal serum, (2) serum from a patient receiving tromexan, (3) serum from a patient with Christmas disease, (4) a mixture in equal parts of serum from the patient with Christmas disease and from the patient receiving tromexan.

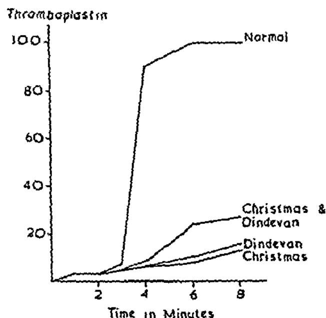
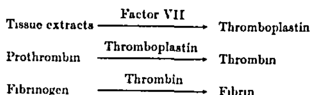


Fig. 2. The curves show the results of an experiment similar to that illustrated in fig. 1 but there is very little mutual correction of thromboplastin formation in a mixture of sera from a patient receiving tromexan and from one with Christmas disease.

therapy. This substance has been called factor VII, pro-convertin, co-thromboplastin, S.P.C.A. *This substance is necessary for the* rapid conversion of prothrombin to thrombin by tissue extracts and the classical theory must be modified to include it.



Other factors not influenced by
from this scheme. The introduction
stage test measures prothrombin is r
formation, will also influence this test.

Though the appearance of this new factor complicates interpretation it does not greatly affect the use of the one-stage test in the control of anticoagulant therapy. The test will give a resultant picture of the degree of reduction of the two factors. From an analysis made by *Douglas* (personal communication) based on 321 observations on patients receiving tromexan it appears that factor VII is more greatly reduced than prothrombin, the average reduction in factor VII being to 12.5% and prothrombin to 67%. In this form of

which will not be recorded by the one-stage prothrombin time test. These drugs cause a reduction in the ability
plastin generation test. I
it cannot be attributed w
deficiency the blood of
defect in the blood of patients with Christmas disease (hæmophilia B). In fact, as *Koller* (6) has shown, this does not occur (fig. 1 and 2). The significance of this finding is not clear. At first sight it would appear to suggest that the Christmas factor is reduced by therapy but this conclusion cannot safely be accepted at present. Whatever the cause it appears that the drugs have an effect on thromboplastin formation which will not necessarily be correlated with the results of the one-stage prothrombin test.

in animals treated with dicoumarin and
dicoumarin accelerates the speed of re-canalisation of thrombosed vessels.

The effect of dicoumarol on the platelets, on the speed of re-canalisation of vessels, and on the thromboplastin forming mechanism would not influence the one-stage prothrombin time, but might well influence the efficiency of treatment.

In addition it is becoming clear that the dicoumarin drugs have some effect on capillary fragility and permeability. In animals poisoned with dicoumarin the capillaries are widely dilated. Dicoumarol in large doses lengthens the bleeding time in mice. In human cases of accidental overdose, purpura is not an uncommon finding. In several series of cases examined prolongation of the one-stage prothrombin time beyond a certain level leads to changes in capillary fragility or permeability. These changes which might well be important in hæmorrhage, would also not be recorded by the one-stage prothrombin time.

The *one-stage* test records abnormality in prothrombin and factor VII and if these are the most important factors in both the *therapeutic* and toxic actions of the drugs this test will be not only adequate but ideal. Alternatively if other effects of the drugs are closely correlated with the results of the one-stage test the test would be *equally* valuable. There is, however, growing evidence that all important effects of anticoagulant therapy are not correlated with the results of the one-stage prothrombin time test.

It is a widely accepted rule that for safe therapeutic action of the drugs the one-stage prothrombin time should exceed the normal by 1½–3 times. Within this range hæmorrhage may occur but when it does there is usually some special predisposing cause for bleeding. When the prothrombin time exceeds 3 times the normal the danger of bleeding increases but some patients show no sign of bleeding even when the one-stage prothrombin time is maintained at 5–10 times the normal for several weeks In other patients bleeding may start directly the danger level is surpassed. The tendency for a particular patient to bleed is really quite unpredictable when the prothrombin time exceeds the usually accepted limits.

Within the accepted therapeutic limits some patients have recurrence or extension of thrombosis and it is clear that it would be beneficial to extent the therapeutic range were it possible. In some patients this clearly is possible because the therapeutic range is accidentally exceeded with no harmful effects

The results of the one-stage test are clearly not closely correlated with the patient's tendency to bleed. This conclusion does not mean that the one-stage test should be abandoned because there is at present nothing to replace it, but it seems probable that with ingenuity and further study it might be possible, with the use of additional tests, to extend the therapeutic range and to assess the toxicity of new preparations.

When an attempt is made to devise new tests which might replace or supplement the one-stage prothrombin time for the control of anticoagulant therapy, it must be admitted that the outlook is not promising From the practical point of view two types of test are required, one which will record with sufficient reliability a wider range of clotting abnormalities than the one-stage prothrombin time, and secondly a test of capillary function.

Tests of clotting function At this point it might be valuable to review the tests of clotting function now available (table 2). In this review three factors are considered as of primary importance.

1. The scope of the test, that is whether or not abnormality in all stages of clotting are recorded by the test.

2. The sensitivity of the test, whether or not the test will detect small changes from normal.

Table 2
Tests of clotting function

Test	Scope	Sensitivity	Technical applicability
Whole blood clotting time in glass tubes	Wide	Very poor	Good
Whole blood clotting time in silicone tubes	Wide	Probably good	Bad
Heparin tolerance	Wide	Probably good	Good?
Thromboelastogram	Wide	Good	Bad
One-stage and modifications	Limited	Good	Good in the original test
Prothrombin assay	Very limited	Good	Bad
Thromboplastin generation	Limited	Good	Bad

The therapeutic and toxic effects of the dicoumarin drugs

To summarise the observations so far recorded an attempt has been made to assess the various effects of anticoagulant therapy in terms of their potentially therapeutic or toxic actions (table 1). The clotting mechanism is affected by the action of the drugs on prothrombin, factor VII and by depression of thromboplastin formation through a means not yet entirely understood. Depression of clotting function is likely to be an important factor in preventing thromboses but from the very striking observations of *Jewell, Pilkington* and *Robinson* (3), it would appear unlikely that it can be the only cause. These authors found that dicoumarin was far more effective than heparin in preventing thromboses though heparin produces a far greater effect on coagulability as measured by the clotting time or prothrombin consumption test. The reduction of platelet adhesiveness may be equally or more effective, if as seems possible thrombi normally form from masses of platelets adherent to the vessel wall.

Table 1

Mode of action of the dicoumarin drugs

Effect on the clotting system
- Reduction of factor VII
- Reduction of prothrombin
- Depression of thromboplastin formation

Effects important for the therapeutic action
- Clotting system
- Platelet adhesiveness
- Recanalisation of vessels

Effects important in producing hæmorrhage
- Clotting system
- Capillary fragility

Depression of clotting may also obviously be important in producing hæmorrhage,

dangerous levels. Hæmophilic patients with a defect of this mildness do not suffer from

that hæmorrhage is greatly reduced by vitamin P, both of which substances are important for normal capillary function. In *Hartenbach's* series of 100 cases, 36 patients on dicoumarin alone had microscopic hæmaturia and 5 massive hæmaturia, while only 4 of the 100 patients who received vitamin P in addition to the dicoumarin showed microscopic hæmaturia

The laboratory control of therapy

For the treatment of acute coronary infarction it is generally believed that the maximum treatment compatible with safety should be given. The best test for laboratory control is therefore obviously that which gives the best indication of an approaching tendency to bleed.

The one-stage test. The one-stage prothrombin time test is by far the most widely used for the control of therapy and in general this test has proved an adequate and reasonably reliable guide and without the test this form of therapy could never have been applied.

which the various tests give information (table 3). The whole blood clotting time, heparin resistance test and thromboelastogram give non-specific information; a defect at any stage will influence the test. The one-stage clotting time gives information about the later stages of clotting while the thromboplastin generation test gives information about the early stages.

Table 3

Whole blood clotting time
Heparin resistance
Thromboelastogram
One-stage
Thromboplastin Generation test
Prothrombin Assay

Reactions of blood coagulation

1. Thromboplastin formation
   Stage I
   Stage II
2. Thrombin formation
3 *Fibrin formation*

From these observations it would appear that the heparin resistance test is well worth a more extended trial as a test for the control of anticoagulant therapy.

if the cuff is applied and a positive test obtained on one day the test cannot be repeated on the same arm until some days have elapsed.

Two relatively simple tests which might be applied are the negative pressure method of testing capillary resistance and assessment of the number of red cells in the urine. Red cells do not normally appear in the urine within the normally accepted range of therapy but in

The search for new drugs

The serious overlap between the therapeutic and toxic actions of most drugs so far used suggests not only a search for tests by which the two effects may be distinguished, but also a search for drugs from which the toxic effects have been eliminated.

ıction and
From his
This work

Marcoumar is unfortunately a drug of very protracted action which we find to be a disadvantage.

Conclusion

A study of the mode of action of the dicoumarin drugs has led to the conclusion that we know very little about their therapeutic action or about the manner in which they produce hæmorrhage. But the problem which requires to be studied has become clearer.

3. The technical applicability of the test, that is the possibility of applying the test in a routine laboratory. If the test requires very complicated apparatus or special reagents it is not suitable for routine application.

The whole blood clotting time is a test of wide applicability and technical simplicity, but is very insensitive to small deviations from normal. If silicone-treated tubes are used the sensitivity is much improved but unfortunately the technique becomes unreliable because it is difficult to reproduce exactly comparable silicone surfaces.

The *heparin tolerance test* consists in recording the ability of known heparin solutions to depress the clotting of plasma or whole blood. This test is of wide scope, it is presumably influenced by platelet function since sensitivity is increased by thromboeytopenia. Heparin depresses thromboplastin formation and thus any existing depression will considerably enhance the effectiveness of the heparin, and since heparin inhibits thrombin action any depression of thrombin formation will also increase the effectiveness of the heparin. This test is technically simple and probably sensitive to minor degrees of abnormality. *Soulier* and *Bolloch* (9) have used the test in the laboratory control of dicoumarin therapy and they claim that tendency to further thrombosis or hæmorrhage can be predicted more reliably using this test than by the one-stage prothrombin time. It is clear that this test deserves a much wider trial.

We have used the heparin resistance test on patients receiving anticoagulants. Within our therapeutic range there is little alteration from the normal heparin resistance in many patients. The test has also often shown rather sudden and inexplicable fluctuations from one day to another. It would appear that on the whole our patients receive a lower average dose of anticoagulant than those of *Soulier* Although we should hesitate at present to replace our criterion of safety by that of *Soulier* it would clearly be most valuable to collect evidence to show whether or not the results of *Soulier's* test are well correlated with a tendency to bleed.

The *thromboelastogram* test of *Hartert* (2) is also said to be more reliable than the one-stage prothrombin time but it is technically too difficult for most ordinary laboratories and there must at present be doubt as to the interpretation of the results.

The *one-stage test* is a good but limited test. It is limited because it does not give information about the early stages of thromboplastin formation which may be important in patients who have thrombosis. This test has been used so widely that much more information is available about it than about any other test of clotting function. It is now clear that in addition to its inherent limitations certain technical difficulties about the preparation of thromboplastin give rise to variations in the interpretation of results in different centres. These difficulties have recently been emphasised by *Merskey* (1954, personal communication) who has shown that using five different thromboplastin preparations the assessment of the degree of abnormality varies widely. These results will not interfere with the tests in any one laboratory where one preparation only is used but the variability does mean that results from different laboratories cannot easily be compared.

Since this test is so widely used many modifications have been introduced. It is my opinion that none of these modifications improve the usefulness of the test for the control of anticoagulant therapy. Since many add appreciably to the technical difficulty they are inferior to the unmodified test. It must be emphasised once more that for the routine control of therapy this test is still the only useful technique.

Other tests such as the *thromboplastin generation test* and the prothrombin assay techniques are far too limited in their scope to be of any great value.

These results may be summarised by considering the stages of the clotting process about

Résumé. Le principe du dosage des anticoagulants du type dicoumarol, dans le traitement des maladies coronaires, consiste à obtenir le maximum de sécurité pour le malade. Ce principe exige des méthodes de laboratoire précises. Cependant, les techniques analytiques à disposition ne permettent pas de prévoir la tendance individuelle aux accidents hémorragiques. Avec l'extension de nos connaissances sur les facteurs influencés par les substances anticoagulantes, on en viendra également à mieux connaître les causes des complications hémorragiques et à mettre au point un test, relativement simple, permettant de prévoir la tendance de certains malades à faire une hémorragie. Un dosage complet n'est pas absolument nécessaire lors de traitements anticoagulants prolongés. L'étude de l'action de faibles doses d'anticoagulant sur les facteurs de la coagulation et sur la tendance individuelle à la thrombose pourrait permettre d'étendre le champ thérapeutique de ces préparations.

Le test de la tolérance à l'héparine

Considérations après l'emploi systématisé pendant trois ans

M. Verstraete, J. Vandenbroucke et R. Holemans

Université de Louvain (Belgique), Service de médecine interne B
(Directeur: Prof J. Vandenbroucke),
Laboratoire de physiopathologie

De Takats a introduit dès 1943 l'épreuve de la tolérance à l'héparine in vivo en clinique dans le but de détecter un état d'hyper- ou d'hypocoagulabilité.

Cette idée a été reprise par différents auteurs qui l'ont adaptée à des techniques in vitro, soit sur plasma (*Soulier*), du sang total veineux (*Waugh-Ruddick*) ou sur sang capillaire (*Sigg*).

Le test de la tolérance à l'héparine est une épreuve fonctionnelle du pouvoir coagulant du sang. On serait tenté de comparer l'injection intraveineuse d'héparine selon la technique de *de Takats*, à l'hyperglycémie provoquée chez le diabétique ou à l'épreuve d'effort du cardiaque.

Dans ce travail, nous insisterons sur les multiples précautions techniques qu'il s'agit de prendre dans la détermination de la tolérance à l'héparine du sang et nous discuterons l'utilité pratique de ce test en clinique

Revue des techniques

Le test de la tolerance à l'héparine, si simple en principe, est difficile à standardiser et à interpreter. En temoigne le nombre très considérable de techniques et de modifications.

I. Techniques in vivo

De Takats, 1943: 10 mg d'héparine i.v. Temps de coagulation après 10, 20, 30, 40 et 50 min. (sang capillaire).

Koller, 1945–1950: 40 mg d'héparine i.v. Temps de thrombine sur plasma oxalate après 30 min., 1, 2 et 3 heures.

Bally, 1951: 5000 UI d'héparine i.v. Temps de thrombine sur sang total 10 min. avant et 10 min. après l'injection.

Hagedorn-Barker, 1948: 25 mg d'heparine i v. Temps de coagulation (*Lee-White*) 10 min. avant et après l'injection.

The simple interpretation that the therapeutic and toxic actions of these drugs are due to interference with the normal clotting mechanism by reduction of prothrombin and factor VII cannot be accepted without question. That these two effects are at least roughly correlated with the prothrombin and factor VII deficiency is probable from the reasonable efficiency of the one-stage prothrombin time test in the control of therapy. But it is now widely recognised that this test can only distinguish very crudely between those patients who are unlikely to bleed and those in whom bleeding is rather more probable. Many patients could be given much larger doses of anticoagulants than are given at present were more specific tests available.

The time has now come for a serious attempt to improve therapy by devising laboratory tests whose results are more closely correlated with the bleeding tendency and by synthesising drugs from which the toxic effects have been eliminated. The nature of the clotting defect produced by these drugs suggests that some reasonably sensitive test which is less specific in its action than the one-stage prothrombin time test, such as the heparin resistance test, might be valuable. On the other side more attention should be paid to the capillary abnormality.

With this method of approach the synthesis of new drugs might be advanced and the use of those already fashionable might be rendered safer.

1. *Hartenbach, W.* Dtsch. med. Wschr. 340 (1951). – 2. *Hartert, H.:* Dtsch. Ges. inn. Med. 58, 562 (1952). – 3. *Jewell, P., Pilkington, T.*, and *Robinson, B.* Brit. med. J. 1954/I, 1013. – 4. *Jürgens, R.:* Schweiz. med. Wschr. 83, 47 (1953). – 5. *Koller, F.* Communication to the European Congress of ... *K. P.* Harvey Lect. 39, 162 (1944). – 7. *Nichol, S.*, and ... 0). – 8. *Quick, A. J.* J. biol. Chem. 109, 123 (1935). – ..., 122 (1951). – 10. *Wright, H. P.* J. Path. Bact. 57, 382 (1945). – 11. *Wright, H. P.*, *Kubik, M. M.*, and *Haydon, M.* Brit. med. J. 1953/I, 1021. – 12. *Zucker M. B.:* Amer. J. Physiol. 148, 275 (1947).

Summary. At present the dosage ... of coronary disease is the maximum ... laboratory methods to measure the e... do not predict the liability to bleed in individual patients. With advancing knowledge of the factors influenced by these anticoagulant drugs the causes of hæmorrhage should be studied ... thrombosing tendency in the patient might open the way to a wider use of these drugs.

Zusammenfassung. Die gegenwärtig in der Behandlung von Coronarerkrankungen übliche Dosierung von Dicumarolpräparaten liegt an der oberen Grenze der Sicherheit. Dieses Vorgehen verlangt zuverlässige experimentelle Methoden, um das Ausmaß der Affektion festzustellen. Die zur Zeit angewandten Methoden sagen über die Möglichkeit einer Blutung bei dem einzelnen Patienten nichts aus. Mit fortschreitender Kenntnis der durch diese Antikoagulantien beeinflußten Faktoren sollten auch die Ursachen von Blutungen eingehender untersucht werden, um so zu einem einfachen Test zu gelangen, der es erlauben würde, eine Blutungsbereitschaft zuverlässiger vorauszusagen. Es besteht die Möglichkeit, daß bei länger dauernder Antikoagulantientherapie eine Volldosierung nicht notwendig ist. Eine Untersuchung über die Wirkung verminderter Dosen auf die Gerinnungsfaktoren und auf die Tendenz zur Thrombusbildung im Patienten könnte den Weg öffnen zu einer breiteren Anwendung dieser Präparate.

Tableau 1

Plasma citraté pauvre en plaquettes (40 000/mm³) ml	+	Plasma citraté normal ml	Tolérance à l'héparine
0,2		0	19' 18"
0,175		0,025	18' 12"
0,15		0,05	16' 22"
0,125		0,075	14'
0,1		0,1	13' 42"
0,075		0,125	13' 12"
0,05		0,150	12' 23"
0,025		0,175	12'
0		0,2	10' 17"

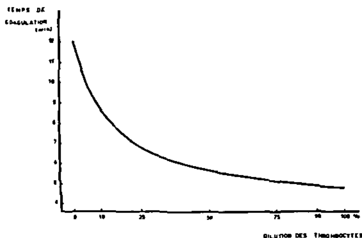


Fig. 1. Tolérance à l'héparine, addition d'une suspension de thrombocytes.

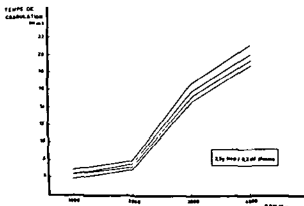


Fig. 2. Tolérance à l'héparine, influence de la vitesse de centrifugation.

II. Techniques in vitro

A. Addition d'héparine à du sang total veineux

Waugh-Ruddick: 7 concentrations croissantes d'héparine ($^{1}/_{10}$–$^{7}/_{10}$ UI) dans 0,5 ml de sérum physiologique + 1 ml de sang total (température de chambre).

Rc

De

B. Addition d'héparine à du sang total capillaire

Sigg, 1952: 0,5 ml de sang capillaire oxalaté + 0,15 ml $CaCl_2$ M/40 contenant 0,75 UI d'héparine.

C. Addition d'héparine à du plasma

Silverman, 1948: 0,2 ml de $CaCl_2$ M/100 + 0,1 ml d'héparine ($^{1}/_{50}$, $^{2}/_{50}$, $^{3}/_{50}$ à $^{7}/_{50}$ d'héparine) + 0,1 ml plasma oxalaté (37,5° C).

Soulier, 1950: 0,5 ml plasma oxalaté + 0,5 ml $CaCl_2$ contenant 0, 0,3, 0,7 et 1 UI d'héparine (37° C).

Sigg, 1952: 0,2 ml $CaCl_2$ M/40 contenant 0, 0,3, 0,5 et 0,6 UI d'héparine + 0,2 ml plasma oxalaté.

Discussion de la technique utilisée

1. Plasma citraté

9 parties de sang pour 1 partie de citrate trisodique 3,8%. Centrifugation par portion de 5 ml à 2500 RPM pendant 6 min. Le plasma est décanté dans sa totalité.

2. Solutions d'héparine

Technique A. Solution mère: 0,2 ml d'héparine (liquémine: 5000 UI/ml) sont dissous dans 7,5 ml de sérum physiologique 1000 γ/ml.

ologique.

e.

sont dissous dans 11 ml de sérum physiologique.

Dilutions. 5 γ/0,1 ml. 0,5 ml solution mère + 9,5 ml $CaCl_2$ M/40.

2,5 γ/ml: 0,5 ml solution mère + 19,5 ml $CaCl_2$ M/40

1,25/0,1 ml: 0,25 ml solution mère + 19,75 ml $CaCl_2$ M/40.

3. Test

Technique A. 0,1 ml plasma citraté (incubé à 37° C), 0,1 ml d'une dilution d'héparine, 0,1 ml $CaCl_2$ (incubé à 37° C).

Technique B. 0,2 ml plasma citraté, 0,2 ml d'une solution d'héparine dissoute dans du $CaCl_2$ M/40

Facteurs techniques influençant le test de la tolérance à l'héparine

1. L'influence du taux des thrombocytes

Il est facile de se rendre compte de l'influence du taux des thrombocytes sur la tolérance à l'héparine en mélangeant du plasma d'une thrombopénie avec du plasma normal. Le tableau 1 montre les temps de coagulation de 0,2 ml de mélanges de plasma normal avec un plasma pauvre en plaquettes en présence de 2,50 γ d'héparine.

Nous avons examiné l'influence du taux des thrombocytes par trois procédés: en variant le nombre des thrombocytes, en ajoutant une suspension de plaquettes et en examinant l'influence de la vitesse ... gation du sang

(fig. 1).

Vu que la vitesse et la durée de centrifugation ainsi que la quantité totale de sang centrifugée dans chaque tube sont des facteurs qui influencent la répartition des thrombocytes dans le plasma, il est ... rigoureusement la technique

... déterminer la sensibilité du plasma à l'héparine.

du test de la tolérance à l'héparine sont doublés quand le taux de ces deux facteurs est approximativement 30% de la normale.

Notons que dans ce graphique les taux de la globuline antihémophilique et du Christmas factor de 0% correspondent en fait au taux de ces facteurs dans les plasmas originaux des hémophiles.

3. Influence du taux de la prothrombine, proconvertine et proaccélérine sur la tolérance à l'héparine

Le test de la tolérance à l'héparine a été pratiqué sur des mélanges de plasma normal et de plasma déficient d'un de ces composants du complexe prothrombinique. Du plasma normal oxalaté et vieilli est employé comme source de plasma pauvre en proaccélérine, le plasma d'un malade traité au tromexan (Quick 6%) additionné de sérum de 24 heures est la source de plasma pauvre en prothrombine et le plasma normal filtré sur filtre de Seitz (20% d'amiante) est la source de plasma pauvre en proconvertine.

La fig. 5 montre la tolérance à l'héparine de ces différents mélanges.

Les mélanges pauvres en proconvertine sont les plus sensibles à l'action de l'héparine.

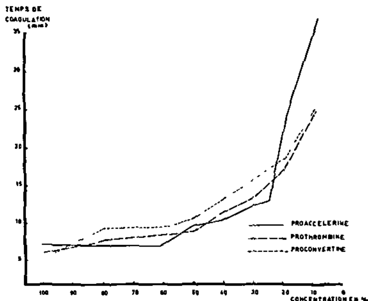


Fig 5 Influence du taux de la prothrombine, proconvertine et proaccélérine sur la tolérance à l'héparine.

4. L'influence de l'intervalle entre le prélèvement du sang et le dosage

de la thrombo-
erie utilisée dans

Tableau 2

Influence du temps après la prise de sang sur la tolérance du plasma citraté à l'héparine

Temps après la prise de sang	Tolérance à l'héparine
7 minutes	13′ 30″
30 minutes	13′ 40″
1 heure	13′ 50″
2 heures	12′ 15″
4 heures	11′ 25″
6 heures	10′ 30″
8 heures	10′ 30″
24 heures	8′ 16″

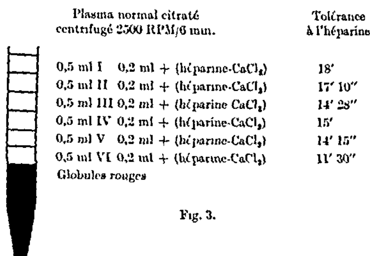


Fig. 3.

à l'héparine sur plasma

a) Il est à conseiller de centrifuger toujours des quantités identiques de sang à une vitesse détermine pendant un laps de temps fixe.

b) Il faut prélever tout le plasma afin d'obtenir une répartition homogène des thrombocytes dans l plasma.

No
(Chri
(fig. 4).

La déficience du Christmas factor (ou facteur IX) rend le plasma très sensible à l'action de l'héparine Les tracés du taux du fibrinogène et de la globuline antihémophilique sont assez similaires, les temp

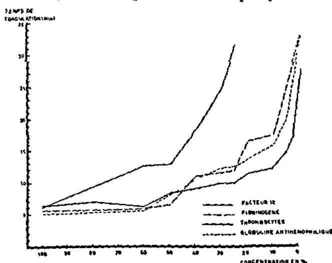


Fig. 4. Influence du taux du Christmas factor, globuline antihémophilique, fibrinogène et des thrombocytes sur la tolérance à l'héparine.

Nous avons contrôlé l'activité de 415 dilutions de 0,5 γ/0,1 ml et de 307 dilutions de 0,2 γ/0,1 ml d'héparine. La fig. 6 montre la distribution des valeurs trouvées.

Les principales modifications sont que l'héparine est dissoute dans du $CaCl_2$ M/40 et que la dilution employée contient 1,25 γ par 0,1 ml. *On prélève ensuite 0,2 ml de plasma auquel on ajoute 0,2 ml du* mélange $CaCl_2$-héparine, ce qui porte le volume total à 0,4 ml. Nous avons testé 239 dilutions d'héparine (1,25 γ/0,1 ml) sur le même nombre de plasma frais et normal.

Il résulte de la fig. 7 qu'il y a une légère tendance à un groupement autour d'une valeur centrale mais que la distribution laisse toujours à désirer.

Notons que la plupart des auteurs signalent des variations entre ±25 en ±70% (*Soulier, Henkel*) pour les plasmas normaux.

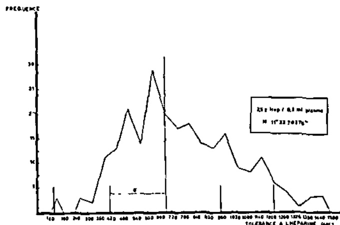


Fig. 7. Courbe de fréquence de la tolérance à l'héparine de 239 plasmas normaux.

Le test de la tolérance à l'héparine dans les états pathologiques

Le test de la tolérance à l'héparine a été proposé dans le but de détecter des états d'hypercoagulabilité ou d'hypocoagulabilité et de suivre les traitements à l'héparine ou aux dérivés du dicoumarol.

1 *Hypercoagulabilité*

Les premières publications sur le test de la tolérance à l'héparine furent des plus enthousiastes sur ce point. Ces résultats ne purent pas être confirmés par la majorité des auteurs.

Nous avons trouvé, *assez rarement*, une sensibilité du plasma à l'héparine nettement

... à l'héparine, nous ne croyons pas que ce test puisse être de très grande utilité en clinique pour détecter les états d'hypercoagulabilité.

2. *Hypocoagulabilité*

de la normale.

Il importe donc de prélever le sang normal qui sert de contrôle et le sang à examiner approximativement en même temps afin de pouvoir comparer réellement les deux résultats.

5. Influence de la température

Comme dans tous les dosages et tests de la coagulation sanguine, la température est un facteur à tenir rigoureusement constant. L'expérience suivante démontre clairement les grands écarts que l'on observe si les mêmes réactions se passent à 37° C ou à température de chambre.

0,2 ml plasma citraté normal	0,2 ml $CaCl_2$ M/40 contenant 2,5 γ d'héparine	
	à 37° C	à température de chambre
I	11′ 30″	18′ 30″
II	14′	22′
III	12′ 10″	21′ 30″

6. Influence de la solution d'héparine

Source de l'héparine. Il est conseillé de mélanger différents flacons d'héparine et de conserver ce stock d'héparine (+2° C) afin d'avoir un pool d'héparine qui puisse servir pendant des mois à préparer régulièrement des solutions mères. Il y a peu de différences entre les différentes marques d'héparine

Plasma normal citraté 1,25 γ d'héparine, 0,1 ml	Héparine Roche	Héparine Novo	Héparine Rit	Héparine Boots	Héparine Parke et Davis
I	16′	17′	15′ 10″	18′	15′ 30″
II	15′	16′	15′ 20″	17′	14′ 39″
III	15′ 15″	16′ 40″	15′	17′ 45″	14′ 52″

de 10° C.

Stabilité des dilutions de l'héparine. Nous avons signalé plus haut que *les dilutions* d'héparine ne se conservent pas. Il faut donc préparer une nouvelle solution d'héparine tous les jours et contrôler son activité sur du plasma frais et normal.

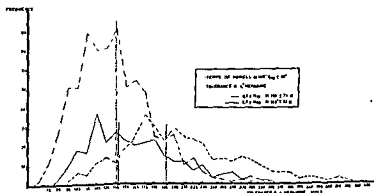


Fig. 6. Courbe de fréquence des temps de Howell de 718 plasmas normaux et de la tolérance à l'héparine de plasmas normaux; 307 plasmas (0,2 γ/0,1 ml), 415 plasmas (0,5 γ/0,1 ml).

3. Contrôle du traitement anticoagulant à l'héparine

On a proposé, il y a quelques années, de suivre des traitements anticoagulants par la tolérance à l'héparine in vitro plutôt que de se baser sur des temps de coagulation dont la détermination exigerait une certaine expérience.

En fait, il y a d'autres tests plus simples et tout aussi fidèles: les temps de recalcification du plasma (temps de Howell) et les temps de thrombine donnent en effet largement satisfaction.

4. Contrôle du traitement anticoagulant aux dérivés de la dicoumarine

Le temps de Quick, c'est-à-dire le dosage global de la prothrombine, proconvertine et proaccélérine est et reste le point de repère pour le clinicien et le guide pour la thérapeutique.

On a néanmoins décrit des cas de nouvelles thromboses chez des malades dont le temps de Quick était dans la zone de sécurité (entre 10 et 20% de la normale). D'autre part, il se peut que des malades ayant un temps de Quick supérieur au soi-disant seuil hémorragique (moins de 5%?) fassent des accidents hémorragiques.

C'est pourquoi nous avons calculé le coefficient de corrélation entre 268 cas d'hypoprothrombinémie provoqués par des dicoumarolés (tromexan ou marcoumar) et qui sont inférieurs à 30% de temps de Quick et leur tolérance à l'héparine.

Vu que ce coefficient de corrélation est de $r = -0{,}283$, il résulte qu'il n'y a statistiquement aucune corrélation stricte entre le temps de Quick et la tolérance à l'héparine (corrélation: $>0{,}7$ ou $<-0{,}7$).

La valeur *pratique du test de la tolérance à l'héparine pendant les traitements aux dérivés* du dicoumarol nous semble donc plutôt aléatoire.

En nous basant sur ces résultats, nous croyons que le test de la tolérance à l'héparine est d'une importance secondaire pour suivre les traitements aux dérivés du dicoumarol; il est à déconseiller aux laboratoires non spécialisés d'y consacrer beaucoup de temps et surtout d'interpréter les résultats d'une façon trop stricte et rigide.

Prendre comme principe qu'il faut augmenter la dose des dicoumarolés jusqu'à obtenir [illegible] faut tenir compte des infidélités de la méthode du test de la tolérance à l'héparine.

Le test de la tolérance à l'héparine peut être de grande utilité dans certains cas particuliers, si toutes les précautions mentionnées plus haut ont été prises. C'est-à-dire qu'il ne peut devenir un test de routine.

Aubertin, E., Dulong de Rosnay, Ch., Labadie, P., et *Martin-Dupont, Cl.* J. Méd. Bordeaux 129, 1186 (1952). – *Bally, P. R.* Z. klin. Med 148, 295 (1951). – *Beaumont, H. L.*, et *Lenègre, J.*: Rev. Hémat. 7, 228 (1952). – *Bounameaux, Y.* Acta haemat. (Basel) 11, 31 (1954). – *Bourgain, R.*, et *Beaumont, J. L.*: Sang 24, 433 (1953). – *Cazal, P.*, et *Izarn, P.* Acta haemat. (Basel) 10, 37 (1953). – *De Takats, G.*, et *Gilbert, N. G.*. J. Amer. med. Ass. 121, 1246 (1943). – *De Takats, G.*: J. Amer. med. Ass. 146, 1370 (1951). – *Hagedorn, A. B.*, et *Barker, N. V.* Amer. Heart J. 35, 603 (1948). – *Ingram*, [illegible] Schweiz. med. Wschr. 75, [illegible] – *Marbet, R.*, et *Winter-W.* J. Lab. clin. Med. 33, 257 (1952). – *Schwarz, E.*, *Ustert, C.*, et *Koller, F.*. Acta haemat. (Basel) 4, 148 (1950). – *Sigg, B.* Schweiz. med. Wschr. 82, 284 (1952), 82, 762 (1952), Klin. Wschr. 30, 205 (1952). – *Silverman, S. B.* Blood 3, 147 (1948). – *Soulier, J. P.*, et *Le Bolloch, A. G.* Rev. Hémat. 7, 228 (1952), Acta med. scand. 140, 132 (1951); Presse méd. 58, 1031 (1950). – *Tagliacozzo, S.*. Haematologica 36, 1 (1952). – *Waugh, T. R.*, et *Ruddick, D. W.*: Canad. med. Ass. J. 50, 547 (1944). – *Witz, J.*, et *Stuber, A. M.*: Presse méd. 60, 45 (1952).

Taux des thrombocytes par mm³ entre	Augmentation de la sensibilité du plasma à l'héparine moyenne
30 000 et 70 000	126%
70 000 et 110 000	86%
110 000 et 150 000	58%

Certaines dysfonctions plaquettaires peuvent également être confirmées par le test de la tolérance à l'héparine. Nous donnons comme exemples deux types.

	Augmentation de la sensibilité du plasma à l'héparine (en % de la normale)
Thrombasthénie de Glanzmann-Naegeli	
R. B	87
R. P.	50
R. R	170
R. C.	26
R. A.	115
V. M. M.	42
Thrombopathie de Willebrandt-Jurgens	
V. T. J.	117

b) *Hémophilies.* Le test est très précieux dans l'étude des syndromes hémorragiques par diminution d'un des facteurs intervenant dans la formation et l'activation de la thromboplastine plasmatique.

Une diminution de la globuline antihémophilique ou du Christmas factor sont la cause d'une plus grande sensibilité du plasma à l'héparine. Ce test permet en quelque sorte d'apprécier le degré d'hémophilie.

Le tableau 3 démontre clairement que la tolérance à l'héparine est nettement diminuée dans les 4 cas d'hémophilie B (Christmas disease, PTC deficiency) que nous avons observés et dans les 30 cas d'hémophilie type A.

Tableau 3
Tolérance à l'héparine dans l'hémophilie

Augmentation de la sensibilité du plasma à l'héparine en %				
0–50	50–100	100–150	150–200	>200
22,7*	53*	117*	200*	18 cas*
37*	62*	122*		1 cas**
	72*	134**		
	76*	140*		
	80,6*	140**		
	90*			
	90**			
2 cas	7 cas	5 cas	1 cas	19 cas

* Hémophilie A
** Hémophilie B

Le test de tolérance à l'héparine dans le contrôle des traitements anticoagulants par la dicoumarine et ses analogues

J. P. Soulier

Centre National de Transfusion Sanguine, Paris (France) – Directeur: Dr J. P. Soulier

Position du problème. Si l'héparine est un anticoagulant complet, la dicoumarine et analogues ne jouent que sur deux facteurs: la prothrombine et la proconvertine. Or, la prothrombine n'est jamais en excès dans les thromboses et la proconvertine ne l'est que très

Malgré cela, de nombreux auteurs pensent encore que lorsque le temps de Quick est doublé ou triplé, l'objet du traitement anticoagulant est atteint et que la thrombose doit guérir sans accident.

Nous avons montré, en 1950, avec *Le Bolloch* (1) que l'allongement du temps de Quick n'était pas un but en soi, mais un moyen indirect de contrebalancer l'excès de facteurs *coagulants (accélérateurs et activateurs). Le potentiel «thromboplastique» varie avec* chaque sujet et l'allongement du temps de Quick à rechercher n'est pas une constante. *Le temps de Quick efficace* est celui qui procure une hypocoagulabilité modérée. Ce temps varie, non seulement d'un malade à l'autre, mais chez un même malade au cours de l'évolution. C'est ainsi que chez un malade donné un taux de 10% peut être nécessaire (en particulier au début du traitement) pour obtenir l'hypocoagulabilité, alors qu'un taux de 40% suffira à la 3e semaine.

Il est donc impossible de définir un seuil de sécurité et dangereux de vouloir abaisser la prothrombine à un taux standard Le soi-disant «safe-level» des auteurs anglo-saxons constitue une sécurité trompeuse et expose à des accidents.

Le terme «temps de Quick efficace» est d'ailleurs préférable à celui de «taux de prothrombine efficace», puisque la dicoumarine abaisse simultanément la proconvertine et la prothrombine. Néanmoins, nous continuerons à employer, par simplification, l'expression «taux de prothrombine» consacrée par l'usage

Technique du test de tolérance à l'héparine in vitro. A la technique originale de *Waugh* et *Ruddick* (2) utilisant le sang total et 7 dilutions d'héparine, nous avons substitué un test pratiqué sur le plasma oxalaté utilisant seulement trois dilutions.

On prépare une solution standard d'héparine calcique: 0,2 cm³ d'héparine (100 unités au mg) sont ajoutés à 500 cm³ de $CaCl_2$ M/40. A partir de cette solution, on prépare deux autres solutions:

Tube 2. 0,5 cm³ solution calcique M/40 contenant 0,7 unités d'héparine.
Tube 3 0,5 cm³ solution calcique M/40 contenant 1 unité d'héparine.

—ations de la coagulabilité s'observent au cours du cycle menstruel chez la femme.

Résumé. 1. Revue des différentes techniques du test de la tolérance à l'héparine in vivo

des thrombocytes, Christmas factor (facteur IX), la globuline antihémophilique, le fibrinogène, et le complexe prothrombinique (prothrombine réelle, proconvertine, proaccélérine). L'influence de l'intervalle entre le prélèvement du sang et le dosage, la température à laquelle les dosages sont effectués et la standardisation de la solution d'héparine sont étudiés.

4. Le test de la tolérance à l'héparine est difficilement interprétable dans ce qu'on est convenu d'appeler «l'hypercoagulabilité». Ce test est sensible à une diminution des thrombocytes ou dans certaines dysfonctions plaquettaires ainsi que dans les cas d'hémophilie type A ou B La valeur pratique du test comme guide du traitement aux dérivés de la dicoumarine est discutable, vu les nombreuses précautions techniques dont il faut tenir compte pour obtenir un résultat réellement interprétable

Summary. 1. Revue of the different techniques of the heparin tolerance test in vivo and in vitro (total venous blood, plasma or capillary blood).

2. Discussion of the technique used in this paper (citrated plasma).

3. Study of the technical factors influencing the heparin tolerance test. the number of platelets, the level of the Christmas factor (factor IX), antihæmophilic globulin, fibrinogen, prothrombin, proaccelerin, proconvertin. The influence of the time between blood puncture and dosage, of the temperature, and of the standardisation of the heparin solution are investigated.

4. The heparin tole
coagulability" of the t
number and function

needed to carry out the heparin tolerance test.

Zusammenfassung. 1. Es wird ein Überblick uber die verschiedenen Methoden der Bestimmung der Heparintoleranz in vivo und in vitro gegeben (Venenvollblut, Plasma oder Kapillarvollblut).

2. Diskussion der angewandten Bestimmungsmethode (Citratplasma).

3. Besprechung einiger technischer Faktoren, welche die Bestimmung beeinflussen können: Thrombocytenzahl, Vorhandensein von Christmas factor (Faktor IX), antihämophiles Globulin, Fibrinogen, Prothrombinkomplex (Prothrombin, Proconvertin, Proaccelerin). Der Einfluß des Zeitintervalls zwischen Blutentnahme und -bestimmung, der Temperatur, bei welcher der Test ausgefuhrt wird, und der Standardheparinlosung wird besprochen.

4. Der Heparintoleranztest ist in bezug auf die Hyperkoagulabilität des Blutes schwierig auszuwerten. Der Test wird durch die Anzahl und Funktion der Thrombocyten beeinflußt, er kann zur Bestimmung der Hamophilie A und B verwendet werden. Sein praktischer Wert zur Steuerung einer Dicumarintherapie ist sehr umstritten, sind doch, um richtig verwertbare Resultate zu erhalten, zahlreiche technische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

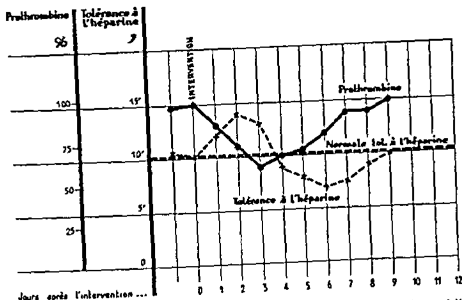


Fig. 1. Evolution des taux de prothrombine (méthode de Quick) et des temps de tolérance à l'héparine dans les suites d'une intervention chirurgicale. En pointillé, les temps de tolérance à l'héparine du témoin ± 2 minutes

- dans la période post-opératoire, habituellement entre le 4e et le 9e jour (fig. 1) et dans le post-partum,
- chez les cardiaques, après un traitement par les diurétiques mercuriels ou certains antibiotiques, etc.,

(80% des cas environ).

A l'inverse, une thrombose peut coexister avec une hypocoagulabilité dans deux conditions essentielles

- thrombose post-opératoire précoce d'origine pariétale, souvent révélée par une embolie précoce du 3–4e jour (exemple thrombose de la veine cave inférieure après néphrectomie droite, ou thrombose iliaque après appendicectomie).
- accidents paroxystiques embolies ou infarctus, ainsi que l'ont montré *Beaumont* et *Lenègre* (3). Cette hypocoagulabilité ne dure que quelques jours.

3. *Au cours d'un traitement par la dicoumarine ou ses analogues.*

a) Avant traitement, l'existence et l'importance de l'hypercoagulabilité fournissent déjà une indication thérapeutique et permettent d'apprécier mieux la dose d'attaque.

b) Le premier dosage (temps de Quick et test de tolérance à l'héparine) permet de préciser si le taux de prothrombine *efficace* est obtenu ou bien dépassé. Le taux efficace est celui qui procure un temps de tolérance à l'héparine de 15–16 min. pour un temps du témoin égal à 10 min. (soit 1½–2 fois le temps de coagulation du témoin). Ce taux peut être de 40% chez un malade et de 10% chez un autre

c) Les dosages ultérieurs auront pour but de maintenir ce taux de prothrombine efficace et de *fixer la dose d'entretien*, ce qui permet de réduire considérablement les risques d'hémor-

Les sangs du malade et du témoin sont centrifugés en même temps, à basse vitesse, afin de conserver les plaquettes (1800 tours pendant 5 minutes). On ajoute, aussi rapidement que possible, 0,5 cm³ de *chaque plasma dans les tubes préparés au bain-marie et on compare les temps de coagulation, un témoin* unique pouvant servir pour plusieurs malades. Afin de faciliter la lecture des temps de coagulation, on évitera toute agitation intempestive des tubes, une simple inclinaison toutes les minutes suffira. *Le plasma est coagulé lorsque le tube peut être retourné.*

Précautions importantes.
s'agit d'un plasma témoin, ...
à 2½ min., le test n'est plus utilisable car, ou bien le plasma a été trop centrifugé et privé de ses plaquettes, ou bien la solution calcique est incorrecte (en général trop diluée).

Le tube 3, qui contient en théorie 1 unité d'héparine, doit donner, avec un plasma témoin, un temps de coagulation compris entre 8 et 12 min Si le temps est inférieur à 8 min, la sensibilité du test devient insuffisante. La solution standard doit être plus concentrée en héparine (par exemple 0,2 cm³ d'héparine pour 400 cm³ de solution calcique). Si le temps du témoin est supérieur à 12 min., la lecture de la coagulation devient difficile, la solution standard doit être plus diluée (0,2 cm³ d'héparine pour 550-600 cm³ de solution calcique) Ainsi toutes les fois qu'une nouvelle solution standard est préparée, il est nécessaire de l'ajuster par tâtonnement, elle peut être ensuite conservée à 4° C pendant 6–10 jours; souvent, elle n'est stabilisée qu'après 24 heures.

En définitive, l'objectif n'est pas tant de calculer la dilution pour obtenir 1 unité par tube

Causes d'erreurs. Il est important de les énumérer pour bien les connaître

a) Facteurs d'hypercoagulabilité artificielle

- ponction incorrecte, avec tâtonnements.
- flacon trop agité, avec hémolyse partielle.
- test pratiqué plus de 4 heures après le prélèvement.

b) Facteurs d'hypocoagulabilité artificielle

- sang citraté et non pas oxalaté.
- ... trop rapide
- ...
  bilité.
- recalcification insuffisante.
- verrerie insuffisamment rincée, contenant des traces d'acide (cause d'erreur fréquente).
- ... être pratiqué avec un témoin prélevé dans les mêmes conditions, centri-

pour ...

A condition de respecter scrupuleusement ces précautions, le test est simple ... ticable en série, jumelé à la mesure du temps de Quick.

Interprétation des résultats

... malade peut d'emblée être supérieur au ... que le temps de coagulation standard est ... une hémophilie fruste avec temps incapable de mont... de coagulation nor... hypocoagulabilité, ...

respectivement ...

1. *Soulier, J. P.*, et *Le Bolloch, A. G.*. Rev. Hémat. 5, 148 (1950). – 2. *Waugh, T. R.*, et *Ruddick, D. W.*: Canad. med. Ass. J. 50, 547 (1944). – 3. *Beaumont, J. L.*, et *Lenègre, J.*: Rev. Hémat. 7, 228 (1952).

Résumé. Le temps de Quick ne peut suffire pour le contrôle d'un traitement anticoagulant par la dicoumarine et ses analogues et la notion de taux de sécurité est fausse et dangereuse. Il existe *un taux de prothrombine efficace*, variable avec chaque malade, et chez un même malade, au cours de l'évolution.

Depuis 4 ans nous avons pratiqué près de 4000 tests, selon la technique publiée en 1950

1. avant tout traitement. L'hypercoagulabilité est la règle en cas de thrombose, son degré renseigne sur les doses d'attaque. Elle peut manquer dans deux cas: a) lorsque la thrombose est d'origine pariétale, et b) lorsqu'intervient un accident paroxystique, infarctus ou embolie, facteurs d'hypocoagulabilité passagère

2. Au cours d'un traitement par la dicoumarine, le test de tolérance à l'héparine indique le taux de prothrombine efficace, celui qui entraîne une hypocoagulabilité modérée (temps supérieurs d'un tiers aux temps du témoin).

Au cours d'une évolution favorable, l'hypercoagulabilité rétrocède, d'où une élévation progressive du «taux de prothrombine efficace» Lorsque celui-ci est supérieur à 60%, le traitement peut être arrêté sans danger de rechutes.

Summary. The Quick time determination is not sufficient for the control of an anticoagulant treatment with dicumarol and its derivates and the notion of security level is wrong and dangerous. There is an "effective prothrombin level" that is to be followed and that varies from one patient to another and in the same patient during the course of thrombosis.

During the last 4 years 4000 tests were done according to the method described and published by *Le Bolloch* and myself in 1950 (recalcification time of oxalated plasma in presence of 0.3, 0.7 and 1 unit of heparin for 0.5 cm³ plasma). It is important that a control plasma is tested at the same time, taken and centrifuged under equal conditions (low

2. During a dicumarol therapy the heparin tolerance test indicates the effective prothrombin level who shows a moderate hypocoagulability (prothrombin time ⅓ prolonged of the normal).

The hypercoagulability is regressing, if the outcome is favourable. The effective prothrombin level then slowly increases. When it is raised for more than 60%, the treatment can be stopped without the danger of a relapse.

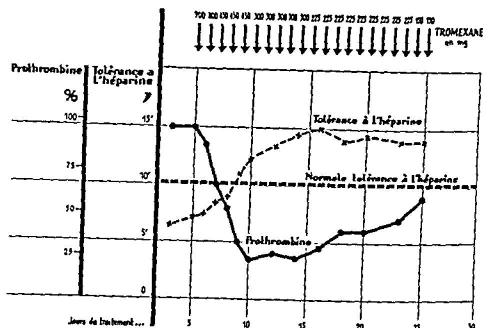


Fig. 2. Evolution d'une thrombose veineuse aiguë du membre inférieur ou le traitement a été contrôlé par les taux de prothrombine (méthode de Quick) et les temps de tolérance à l'héparine. En pointillé, les temps de tolérance à l'héparine du témoin ± 2 minutes

ragie ou de thrombose extensive. De cette façon, les accidents soi-disant paradoxaux du

décider, en toute sécurité, *l'arrêt du traitement.*

En effet, si on maintient le taux de prothrombine à un niveau constant, on constate au cours de l'évolution (si celle-ci est favorable) une hypocoagulabilité progressive qui traduit la régression des facteurs d'hypercoagulabilité Il devient donc possible de réduire la dicoumarine et de laisser peu à peu le taux de prothrombine remonter, sans que pour cela l'hypercoagulabilité réapparaisse (fig. 2) Lorsque le taux efficace atteint ou dépasse 60%, le traitement peut être arrêté sans danger de thrombose itérative. On constate ainsi que certains malades nécessitent un traitement de quelques semaines et d'autres de quelques mois, ou parfois de plusieurs années, c'est le cas, en particulier, de certains cardiaques.

Remarques. La mesure de la tolérance à l'héparine ne dispense pas de la mesure du temps

Aussi est-il indiqué, dans cette éventualité, d'abandonner la dicoumarine, tout au moins momentanément, en faveur de l'héparine.

Le test de tolérance à l'héparine, in vitro, est sans intérêt chez les malades traités in vivo par l'héparine. Le simple temps de coagulation, et surtout le temps de thrombine, donnent des résultats au moins aussi satisfaisants. De plus, tous ces tests, quels qu'ils soient, donnent des résultats qui varient selon le moment exact du prélèvement par rapport à celui de l'injection d'héparine.

La notion de temps de Quick efficace reste valable si on explore la coagulabilité globale par un autre test, tel par exemple, la coagulation du sang en tube siliconé et peut-être la

Die Thrombelastographie in der Indikation und Kontrolle der Thromboembolieprophylaxe und -behandlung

H. Hartert

Medizinische Universitätsklinik, Ludolf Krehl-Klinik der Universität Heidelberg (Deutschland)
Direktor: Prof. K. Matthes

Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die primären Ursachen der Thrombose gar nichts mit dem Gerinnungsmechanismus zu tun haben. Die Gerinnungsveranderungen sind zur Zeit ... deren Seite ist die Be-
Maßnahme gegen die

Zur Indikation der Thromboembolieprophylaxe· Der Eintritt einer Thrombose ist Ausdruck eines lokalen Gerinnungsvorganges, der offenbar in sehr vielen Fällen mit einer er-

nicht zu erfassen. Die Bestimmung einzelner Gerinnungsfaktoren beim Eintritt einer Thrombose zeigt, worauf schon *Deutsch* hingewiesen hat, daß die vermehrte Gerinnungstendenz sich auf verschiedene Faktoren verteilen kann, so daß die Bestimmung eines einzelnen Faktors die vermehrte Gerinnungsneigung sehr oft nicht erkennen läßt. Man hat daher mit einer empfindlichen Methode der globalen Gerinnungszeitmessung mehr Aussicht, die erhohte Gerinnungstendenz zu erfassen. Die Thrombelastographie ist ein Verfahren, welches die globale Gerinnung empfindlicher als die bisher bekannten Methoden messen kann. Die Streuung der Methode ist so klein, daß diese erhohte Empfindlichkeit auch ausgenutzt werden kann. Ein Vergleich mit dem gebräuchlichsten Gruppentest, nämlich dem Quick-Test, zeigt, daß auch die gleichzeitige Bestimmung aller Faktoren des Prothrombinkomplexes nicht in der Lage ist, ...

Bei der Untersuchu...
Quick-Test zeigt sich ...
eine etwa lineare Beziehung zwischen den Quick-Zeiten und dem TEG besteht (Abb. 1). Vor allem bei Verkurzungen der Gerinnungszeit unter die Norm erkennt man aber, daß der Quick-Test hier gegenüber dem TEG ganz unempfindlich wird. Man muß daher per exclusionem annehmen, daß die Thromboseneigung sich im Gerinnungssystem, wenn uberhaupt, dann mehr in der Thromboplastingeneration lokalisiert. *De Nicola* hat in diesem Sinne eine Erhohung der Thromboplastinaktivität der Plättchen gefunden. Mit dem Biggs-McFarlane-Test konnen derartige Nuancen nicht erfaßt werden.

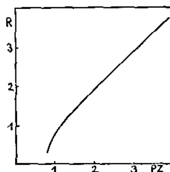


Abb. 1.

Prothrombinspiegels», der aber von einem Kranken zum andern im Laufe der Thrombo quantitativ verschieden ist.

In den letzten 4 Jahren haben wir annähernd 4000 Tests mit der 1950 mit *Le Bollo* zusammen publizierten Technik ausgeführt (Rekalzifizierungszeit des Oxalatplasma i Gegenwart von 0,3, 0,7 und 1 E Heparin pro 0,5 cm³ Plasma). Dabei ist es wichtig, gleic zeitig ein Kontrollblut mitzutesten, das unter denselben Bedingungen entnommen un zentrifugiert wurde (kleine Tourenzahl).

1. Während einer Thrombose besteht in der Regel eine Hyperkoagulabilität, deren Au maß für die Anfangsdosierung maßgebend ist. Diese Hyperkoagulabilität kann fehle a) wenn die Thrombose auf einer Gefäßwandschädigung beruht, b) bei Vorliegen akute Komplikationen (Infarkt oder Embolie, Faktoren, welche die Gerinnbarkeit des Blute vorubergehend herabsetzen)

2. Im Verlaufe einer Dicumarinbehandlung zeigt der Heparintoleranztest den «wirk samen Prothrombinblutspiegel» an, der eine mäßige Hypokoagulabilität aufweisen so (Prothrombinzeit um ein Drittel der Norm verlängert).

Bei günstigem Verlauf geht die Hyperkoagulabilität zurück, woraus sich eine progressiv Erhohung des «wirksamen Prothrombinspiegels» ergibt. Wenn dieser hoher als 60% ist kann die Behandlung ohne Gefahr eines Recidivs beendet werden.

Discussion

plus au moins le plasma des plaquettes créant des différences très sensibles. Enfin, le prélèvement su oxalate me paraît sujet à caution, car il trouble l'examen du fait de destructions plus ou moins im portantes des plaquettes. Pour des raisons d'homogénéité, nous donnons la préférence au temps de coagulation en présence de faibles quantité d'héparine comme l'ont décrit *Marbet* et *Winterstein*.

P. Mascart, Etterbeek (Belgique) Bref exposé de notre expérience personnelle concernant le test de tolérance à l'héparine depuis 1949. Les variations statistiques obtenues chez des sujets normaux ne permettent de ne tenir compte que de grosses variations chez des patients. Les précautions multiples nécessaires au point de vue technique nous paraissent limiter l'utilisation de ce test en tant que pro cédé de routine.

de la tolérance à l'héparine in vitro

1. Son intensité peut être extrême. Activité de prothrombine inférieure à 5% au taux de procon vertine voisin de 0%.

Ce fait peut être rapproché de ce que nous avons enregistré dans un cas d'absence congénitale de la proconvertine (temps de Quick de l'ordre de 200 secondes). Dans ce cas, la tolérance à l'héparine in vitro était déviée vers l'hypercoagulabilité par la simple addition de thromboplastine de cerveau humain, laquelle ne montrait pas d'activité semblable à celle de la proconvertine.

2. La méthode de contrôle du traitement anticoagulant proposée par *Owren* est plus sélective que celle de Quick mais ne rend pas mieux compte des modifications spontanées qui peuvent survenir au cours du traitement et portent sur la phase initiale de la coagulation (thromboplastino-formation).

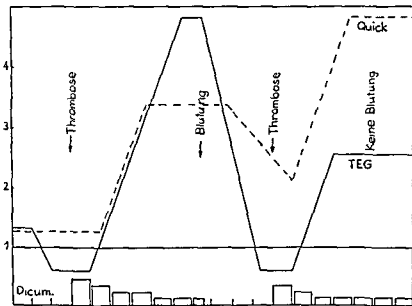


Abb 2.

gewöhnlich morgens vor der ersten Heparininjektion. War die Dosierung zu niedrig, so sind inzwisch
zu hoch,
dosierun
sich mei
Patienten sehr unterschiedliche
nicht entbehrt werden kann.

Die Indikation der Thromboembolieprophylaxe mit dem Thrombelastographen ermöglicht also nicht *nur eine gegenüber andern Laboratoriumsmethoden relativ frühe Erfassung* des Thrombosegeschehens, sie informiert auch gleichzeitig über die Schwere der Gerinnungsveränderungen, die wiederum ein Maß sind für die *Prognose* des weiteren Verlaufs der Thrombose und für die zu ergreifenden *therapeutischen Maßnahmen.* Auf diese Weise ist eine individuelle Thromboseprophylaxe bzw. -therapie und damit eine erhöhte Sicherung des Patienten möglich. Die thrombelastographische Kontrolle der Therapie mit Antikoagulantien bietet eine höhere Sicherheit als die Kontrolle mit Gruppentests, da sie nicht nur die Veränderungen des Prothrombinkomplexes erfaßt, welche durch das Dicumarol gesetzt werden, sondern eine Integration aller Momente der Blutgerinnung vornimmt und auf diese Weise auch gleichzeitig bestehende latente oder manifeste hämorrhagische Diathesen miterfaßt. Von besonderem Wert erscheint hierbei die Anzeige einer trotz *Verminderung* des Prothrombinkomplexes *vermehrten* Gerinnungsneigung auf Grund einer *erhöhten* Thromboplastinaktivität.

Zusammenfassung. Das Ziel, eine Thrombose zu erfassen, bevor sie klinisch in Erscheinung tritt, *ist nur erreichbar,* wenn man die ihr zeitlich mehr oder weniger vorausgehenden Veränderungen der Blutgerinnung erfaßt. Es konnte gezeigt werden, daß die den Beginn einer Thrombose begleitenden *Gerinnungsveränderungen zwar viele Gerinnungsfaktoren* betreffen können, daß aber am häufigsten sich eine Beschleunigung der Thromboplastin-

H. Runge ist einer der Hauptverfechter der individuellen Thrombosetherapie. Die I dikation zu einer solchen *individuellen Therapie ist durch* ...

... einzuleiten. Diese Grenze liegt noch etwas oberhalb des wirklichen Gefahren bereichs. Je nach dem Maße, *in dem diese Grenze* unterschritten ist und gleichzeitig nac dem klinischen Bilde richtet sich die einzuleitende Therapie. Patienten mit klinisch fo droyanten Bildern oder ausgesprochenen Verkürzungen der Gerinnungszeit werden anfäng lich mit Heparin und Marcumar behandelt, weniger ausgesprochene Fälle von vornherei auf Marcumar allein gesetzt. In gleicher Weise verfahren ...

... Kachinfarkte noch irgendwelche thromboembolischen Komplikationen erlebt.

Nun zur Kontrolle der *Antikoagulantientherapie* mit der Thrombelastographie. Wie schon erwähnt, besteht für ausgesprochen ... ein nahezu lineares Verhältnis zwischen TEG und ... würde dazu berechtigen, den Quick-Test durch die ... zu ersetzen, da sie keine Normalvergleiche oder Standardkurven benötigt. *Es kommt* noch hinzu, daß die thrombelastographische Kontrolle durch ihre Erfassung aller Gerinnungsfaktoren gleichzeitig in der Lage ist, auch latente hämorrhagische *Diathesen mit* aufzudecken, welche die Möglichkeit oder das Ausmaß einer Antikoagulantientherapie ...

z. ...

me ...

die durch erhöhte *Dosierung auszugleichen ist* Da weder der Quick-Test noch die Bestimmungen der einzelnen Faktoren des Prothrombinkomplexes immer mit den Werten des TEG übereinstimmen, spielt hier *möglicherweise der Faktor X* eine *Rolle*, der auf diese Weise miterfaßt wird.

Bei der eigentlichen Antikoagulantientherapie kann es überdies zu einer offenbar gegenläufigen Bewegung des Thromboplastinkomplexes kommen, der trotz ausreichend scheinender *Erniedrigung des Quick-Tests* und des Faktors VII neue Thrombosen entstehen läßt Man sieht beim Entstehen einer Thrombose eine initiale Verkürzung der Gerinnung, die nicht selten eine ganze Zeit lang vor dem klinischen Auftreten der Th...

... kann. In unserem Beispiel wurde Marcumar verabfolgt, als die Thrombose klinisch feststellbar war. Da bei therapeutisch normalem Quick-Wert, aber stark verlängertem TEG eine Blutung auftrat, wurde das Marcumar abgesetzt. Die Quick-Werte blieben dabei im therapeutischen Bereich, während die TEG-Werte erneut in die Gefahrenzone absanken. In diesem Augenblick stellte sich ein Recidiv der Thrombose ein. Die Therapie mit Marcumar wurde wieder angesetzt, und nun stellte sich eine therapeutische Verlängerung des TEG ein, dagegen aber, offenbar durch verminderte Toleranz der Leber, eine sehr starke Verlängerung der Quick-Werte Hierbei kam es nicht zur Blutung. Dieses Beispiel zeigt, daß das TEG besser als der Quick-Test für die Kontrolle der Dicumarolmedikation geeignet ist. In der Paralleluntersuchung des Faktors VII liegen für die Dicumarolkontrolle noch keine ausreichenden Zahlen vor.

Die Kontrolle des Heparins wird bei uns ebenfalls, soweit *sie notwendig ist*, mit dem TEG durchgeführt. Wird über mehrere Tage hinweg Heparin verabfolgt, so kontrollieren wir

clotting time in comparison with thromboplastin time or factor VII determination when there is a permanent thrombosing tendency *in spite of giving dicumarol. On the other hand,* there were cases of hæmorrhage after dicumarol which were not recognizeable by the Quick test but by the thromboelastography.

The routine employment of the thromboelastography shows overhead the existence of genuine hæmorrhagic diseases.

Diskussion

P. Mandel, Strasbourg (France). On ne saurait comparer les résultats du thrombélastogramme avec le temps de Quick, qui ne fournit des résultats qu'en ce qui concerne une partie des facteurs de coagulation. *Il convient de rechercher des méthodes simples susceptibles d'être appliquées* en grande série pour assurer le contrôle de l'état thrombophilique chez un grand nombre de malades. Ce n'est pas le cas avec le thrombélastogramme alors que des méthodes simples et rapides permettent d'atteindre ce but. Il convient également d'envisager avec un esprit critique des méthodes qui, en fait, ne donnent qu'une illusion de précision.

K. Roettger, Aachen (Deutschland): Verbesserte Ergebnisse der Thrombelastographie mit Voll-
orteil einer
den meist
geben sich
ahrung des
Blutes vor Einfullen in die Cuvette. *Technik der Vollblutmethode* (Transport in einfach zu konstruierendem, geheiztem Traggerät vom Krankenbett zum Apparat) wurde kurzlich veroffentlicht (*Breddin, Petersen, Roettger* Klin. Wschr. 1954).

Anticoagulant Therapy: Control Methods and Directions

P. de Nicola

Medical Clinic, University of Pavia, Pavia (Italy) – Director Prof. P. Introzzi

side-effects of anticoagulants, and the control of the anticoagulant activity by means of specific counteracting agents.

The first point, regarding the technical improvements of the control methods, chiefly refers to the treatment with dicumarol and allied compounds. In fact, such anticoagulants require more exact and adequate control than heparin and heparin-like substances do
Today,
with di
factor V
(6, 20), and the heparin tolerance tests in vitro (18). Much pertinent information can be obtained by means of thromboelastography, which has been extensively analyzed by *Hartert* (9).

Concerning the one- and two-stage methods for prothrombin determinations, non-conclusive results have been obtained in comparing the clinical value of them in connection with a safe and effective anticoagulant therapy. Whatever the answer might be, technical difficulties have delayed research on the two-stage method according to the original procedure. Among the various steps, which are concerned with the original two-stage

generation findet. Die ... he konnte methodisch dadurch geklärt werden, daß der

Quick-Test und die Gesamtgerinnung durch die Thromb-

embolischer Ereignisse ... parallel bestimmt wurden. Bei oder vor Beginn thrombo-

Globalgerinnungszeit waren fast immer Verkürzungen der thrombelastographischen

Gerinnungszeit festzustellen. Sehr viel seltener zeigte dagegen der Quick-Test erhöhte

Gerinnungsneigung im Prothrombinkomplex an. Per exclus...

wesentlichen Veränderungen des G...

der Stufe der ...

sicherer und e...

Die Throm...

emboliepropylaxe ... wurde auch zur Kontrolle der ... Methoden. ...

emboliepropylaxe verwendet. Ihre Gerinnungswerte laufen gewöhnlich dem Quick-Test medikamentösen Thrombo-

parallel, zeigen aber dann gegenüber dem Quick-Test und der Faktor VII ...

Verkürzung der Gerinnungswerte an ...

medikation besteht ...

Dicumarol vom Quic...

Die routinemäßige ... ung der Thrombelastographen angezeigt wurden.

die Indikation und Kontrolle der Thrombelastographie an Stelle des Quick-Tests für

matisch die Aufdeckung genuiner hämorrhagischer Diathesen. ... Thromboembolieprophylaxe gewährleistet auch auto-

Résumé. Nous ne pouvons déceler une thrombose avant qu'elle se manifeste cliniquement

et que nous puissions reconnaître plus ou moins d'avance ...

la coagulation. Au début d'u...

... début d'une thromboembol... par thrombélastograp... habituellement à l'aide du test de

aussi déceler par ... rebelles à la ... montrent une dimi...

test de Quick ne ...

... rombélastographie assure aussi la

... to trace a thrombosis before it is clinically significant is only possible if one

finds the preceding changes of the blood clotting system. It could be shown that these

changes may concern many coagulation factors but that ... enhancement of thromboplastin ...

... Usually

...plastin time. They show but a shortage of

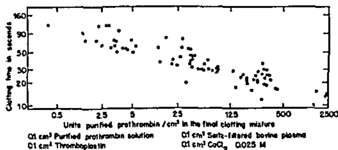


Fig. 2. Prothrombin time (one-stage) of Seitz-filtered bovine plasma after addition of various amounts of purified prothrombin.

prothrombin to Seitz filtered plasma, containing only 35–40 units prothrombin and allegedly no factor VII, does not normalize the prothrombin time of the mixture, because of the absence of natural antithrombin, according to a recently described procedure (5). It was observed that Seitz filtration actually causes some modifications in prothrombin activation, even when prothrombin, Ac-Globulin and fibrinogen are kept constant and in optimal amounts.

From all these experiments, it was possible to feel rather confident as to the reliability of Seitz filtration for factor VII determination with the methods available at the present time. In controlling anticoagulant therapy with dicumarol and allied compounds, factor VII determinations generally parallel prothrombin time values, probably because the latter is chiefly influenced by factor VII variations. Experiments on the behaviour of clotting factors in various animals have shown that Ac-Globulin variations do not influence prothrombin time as much as factor VII does (4) For this reason dicumarol and allied compounds are supposed to interfere with the accelerating mechanisms of blood coagulation through the inhibition of factor VII, which should be referred to as the most pertinent accelerator.

Research on the control of anticoagulant therapy with heparin and heparin-like compounds have been recently reported by various investigators, and did not present particular problems, especially after the introduction of the *Hirschboecks* method for the evaluation of clot retraction and of the antithrombin activity method (12) The former is an indirect procedure for measuring the whole blood clotting time when the retraction time is not significantly modified, as happens during the administration of heparin and heparin-like compounds. The latter specifically refers to the antithrombin activity of such anticoagulants, and its reliable performance is based on some recently observed facts on the influence of non-wettable surfaces (17). In our department it has been shown (16) that significant differences in antithrombin activity are demonstrable if the all silicone-technique is not accurately followed for preparing thrombin dilutions. Without using silicone-coated test tubes, the obtained values for antithrombin activity are consistently higher than in the all silicone-technique (fig. 3).

Another section of our research on methods for controlling anticoagulant therapy is concerned with *the side-effects of anticoagulants*. Many factors have been examined in evaluating *the complex mechanism of action of the various anticoagulants*, which do not only act on prothrombin/factor VII and antithrombin respectively, but also on other clotting and non-clotting factors. We have taken into consideration a procedure recently

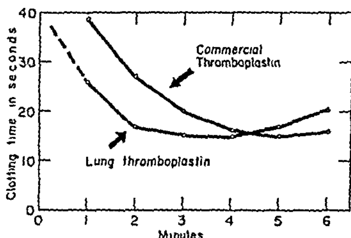


Fig. 1. Activation curves of bovine plasma with lung and commercial thromboplastins. Two-stage prothrombin determination.

method, two points are of particular importance, namely preparation of thromboplastin and of fibrinogen. Thromboplastin is an essential reagent of the incubation mixture and the inconstant activity of some laboratory and commercially available preparation made its use not quite reliable. Lung thromboplastin did not prove to be suitable for two reasons: a) its use requires repeated, even daily, control of activity as other thromboplastins do; b) until recently, it was suggested to prepare lung thromboplastin by means of high-speed centrifugation, a procedure which is not available in all laboratories. By applying to the original two-stage method the commercial thromboplastin, which had been successfully used for the one-stage methods, namely the product Ro 1-4476/230 (Hoffmann-La Roche), it was possible to obtain a greater accuracy than with other thromboplastins and to avoid daily reference to control bovine plasma. The activation curve, as obtained by means of this new thromboplastin, does not present variations for the same plasma as lung thromboplastin does. The final yield in prothrombin units, after evaluation of all correction factors, is practically identical for the commercial as well as for the lung thromboplastin (fig. 1).

Fibrinogen preparations according to the low temperature method (19) and further purification of commercially available preparations, containing up to 60% of fibrinogen (14), have allowed to employ preparations of a high degree of purity, up to 90% and more, which are recommendable for accurate performance of the two-stage methods. This and other improvements, which will be reported elsewhere in detail, make it possible to routinely depend on two-stage prothrombin determinations for a reliable control of the treatment with dicumarol and allied compounds

Among the one-stage methods, attention has been focused on the factor VII determinations, with particular respect to Seitz filtration of bovine plasma, which is known to be an essential step in this procedure It is assumed that Seitz filtration removes factor VII and prothrombin in various proportions according to the composition of the asbestos pads. The modifications induced by Seitz filtration on normal plasma and on its characteristics with respect to the various clotting factors have been discussed. Two-stage analysis has shown that Seitz-filtration produces a decrease of prothrombin concentration in bovine plasma to 35–40 units of prothrombin, when filtration of about 120 cm³ takes place in 40–60 minutes through pads containing 20 and 30% asbestos respectively in two subsequent filtrations. After Seitz filtration, Ac-Globulin concentration has been found to be of about 15–20 units in bovine plasma. Fibrinogen is only slightly modified. The addition of purified

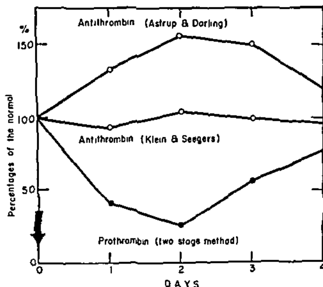
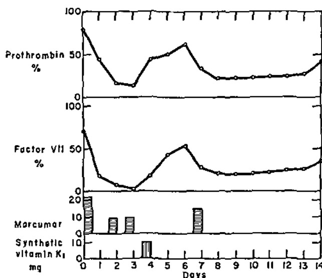


Fig. 5. Antithrombin and prothrombin during the treatment with dicoumarines. No variations of natural antithrombin are detectable during the treatment with dicumarol when the quantitative method (*Klein* and *Seegers*) is used.



ıarcumar. Prompt
ıarcumar causes a

The third point *concerning recent developments for controlling anticoagulant* therapy is represented by the introduction of adequate means for *counteracting the anticoagulant* effect if undesired Four years ago, we had stressed the importance of intramuscular protamine for neutralizing intramuscularly injected heparin, in agreement with the results obtained by *Merz* (2, 13). At that time it could be suggested that no heparin treatment should be started without having intravenous or intramuscular protamine available for

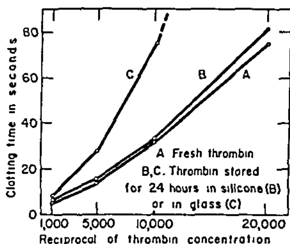


Fig. 3. Determination of antithrombin activity after heparin administration, by using fresh thrombin and thrombin-stored for 24 hours in silicone or in glass. Clotting times become longer if thrombin stored in glass is used

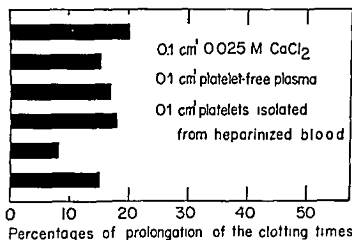


Fig. 4. Decreased thromboplastin activity of platelets isolated from heparinized blood.

developed in our laboratory for estimating platelet thromboplastic activity (8). This procedure is based on the one-stage principle all factors are kept constant except the factor to be determined. Therefore, the factors to be kept constant also include platelet count, which is brought up to 300,000/mm³ after isolation and concentration, whatever the initial value might be. Such a procedure makes it possible to estimate platelet thromboplastin activity independently from their concentration. After administration of heparin, a definite decrease of platelet thromboplastic was observed (1) (fig. 4). Such a behaviour is in keeping with previous observations concerning
lants, namely variations of platelet

Another point has been clarifiec
behaviour of natural antithrombin after dicumarol administration Although previous observations had indicated an increase of antithrombin activity under such circumstances

stufen- und Zweistufen-)Methode, Faktor-VII- und Antithrombin-Bestimmung während

Résumé. L'introduction de nouveaux anticoagulants et les développements récents dans la physiopathologie de la coagulation ont complété et modifié les méthodes de contrôle de la thérapie anticoagulante. Les résultats de recherches personnelles se rapportant aux points suivants ont été communiqués: 1. perfectionnements techniques des méthodes pour la détermination de la prothrombine (un et deux temps), du facteur VII et de l'antithrombine; 2 *effets secondaires des anticoagulants sur la coagulation du sang et leur signification;* 3 principes généraux pour une thérapie anticoagulante active et sûre, l'emploi de vitamine K_1 pendant le traitement avec derivés dicoumariniques et du sulfate de protamine pour la neutralisation de l'héparine et des substances héparinique

Das Thrombusbild (Fonio) zur Überwachung der Antikoagulantientherapie

(Ausstellung)

F. K Beller und V. Passon

Frauenklinik der Medizinischen Akademie der Justus Liebig-Hochschule Gießen (Deutschland)
Direktor Prof H. Roemer

Das Prinzip des einfachen Testes beruht auf der von *Fonio* gemachten Beobachtung, daß Heparinplasma nach Rekalzifizierung im Reagensglas zu einem veränderten Gerinnsel führt, während das Plasma von dicumarolbehandelten Patienten sich nicht von einem normalen *Thrombus unterscheidet*

Naturlich hat diese Methode nur dann eine Berechtigung, wenn quantitative Laboratoriumsuntersuchungen wie Thrombelastogramm oder Antithrombin während der Behandlung nicht durchgefuhrt werden konnen. Solange die Heparintherapie aber vielerorts uberhaupt nicht uberwacht wird, scheint uns ein einfacher Test, auch wenn er nicht die Möglichkeit einer quantitativen Messung bietet, besser zu sein als gar keiner.

g des Testes bei hoher Dosierung

Bi oder aber eine Verminderung der

R wobei die letzteren Bilder bei einer

niederen bis mittelstarken Heparindosis zustande kommen.

geschlossen werden kann. Da es sich nicht um eine Zeitmessung zwischen Gerinnungsbeginn und -ende handelt, sondern lediglich aus der Thrombusveränderung auf die Heparinaktivität geschlossen wird, erscheint der Test besonders einfach.

counteracting intravenous or intramuscular heparin. Today, the same can be said about synthetic vitamin K_1, dicumarol and allied compounds. Prompt, complete and consistent reversal of the anticoagulant effect can be obtained by administering vitamin K_1 during the treatment with such anticoagulants. The example presented in fig. 6 refers to the inhibition of the anticoagulant effect produced by marcumar by means of vitamin K_1. Vitamin K_1 does not exhibit any significantly consistent action on the prothrombin and factor VII deficiencies induced by these anticoagulants. In the choice of the dicumarine derivatives,

of the anticoagulant effect, by keeping prothrombin and factor VII values as low as necessary. Excessive decrease of these factors and/or hemorrhagic complications can be stopped by vitamin K_1 and there is no danger of accumulation of the anticoagulant effect. On the other side, no refractoriness to anticoagulants has been observed after the administration of small but effective doses of vitamin K_1.

In conclusion, a correct control of anticoagulant therapy is based on reliable one- and two-stage procedures, whose details have to be carefully evaluated. Further information about the anticoagulant effect can be obtained by applying particular procedures referring to the side-effects of them. Proper use of counteracting agents during the treatment with dicumarol and allied compounds or heparin and heparin-like substances, represents an essential rule to be followed for a safe and effective anticoagulant therapy.

1. *Altieri, S.* Unpublished observations. – 2. *de Nicola, P.* Progr. med. (Napoli) 7, 300 (1951); Brit. med. J. 1951/1, 1450. – 3. *de Nicola, P.* Clin. terap. (Roma) 3, 159 (1952). – 4. *de Nicola, P.* Blood 9, 947 (1953). – 5. *de Nicola, P.* Haematologica (in press). – 6. *de Nicola, P.* Klin. Wschr. 32, 355 (1954). – 7. *de Nicola, P.* La diagnosi dei difetti di coagulazione. Biblioteca Hæmatologica, Pavia 1954. – 8. *de Nicola, P.*, and *Rosti, P.* Experientia 10, 24 (1954). – 9. *Hartert, H.* Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 402 (1952). – 10. *Hurn, M.*, *Barker, N. W.*, and *Mann, F. D.* Amer. J. clin. Path. 17, 712 (1947). – 11. *Koller, F.*, *Loeliger, A.*, and *Fluckiger, P.* Helv. med. Acta 19, 411 (1952). – 12. *Matis, P.* Folia clin. int. (Barcelona) 1, 348 (1951). – 13. *Merz, W. R.* Gynaecologia (Basel), Suppl. ad 130 (1950); Schweiz. med. Wschr. 84, 315 (1954). – 14. *Mihalyi, E.*, and *Laki, K.* Arch. Biochem. 38, 97 (1952). – 15. *Owren, P. A.*, and *Aas, K.* Scand. J. clin. Lab. Invest. 3, 201 (1951). – 16. *Rosti, P.*, and *Carcupino, C.* Settim. med. (in press). – 17. *Seegers, W. H.*, *Miller, K. D.*, *Andrews, E. B.*, and *Murphy, R. C.* Amer. J. Physiol. 169, 700 (1952). – 18. *Soulier, J. P.*, and *Le Bolloch, A. G.* Rev. Hémat. 5, 147 (1950). – 19. *Ware, A. G.*, *Guest, M. M.*, and *Seegers, W. H.* Arch. Biochem. 13, 231 (1947). – 20. *Ware, A. G.*, and *Seegers, W. H.* Amer. J. clin. Path. 19, 471 (1949).

Summary. The
physiopathology of
anticoagulant ther
the following point
stage), factor VII, antithrombin determinations during anticoagulant therapy; 2. side actions of anticoagulants on blood coagulation and their significance; 3. directions for an effective and safe anticoagulant therapy also in connection with the use of vitamin K_1 during the treatment with dicumarin derivatives and of protamine sulphate to counteract heparin and heparin-like substances.

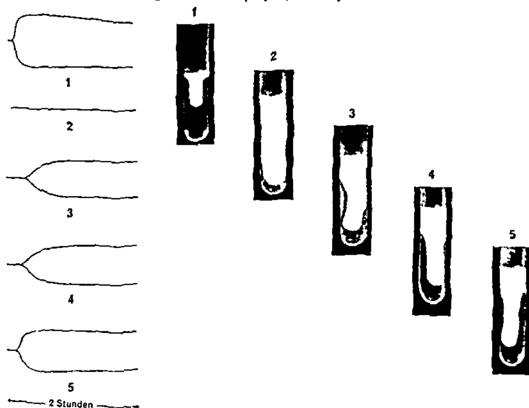
Zusammenfassung. Die Einführung neuer Antikoagulantien und die Fortschritte in der Gerinnungsphysiologie haben die Kontrollmethoden der Antikoagulantientherapie ergänzt und modifiziert. Die Ergebnisse eigener Untersuchungen werden in bezug auf folgende Punkte vorgestellt: 1. technische Verbesserungen der Methoden zur Prothrombin-(Ein-

Besonders wichtig scheint uns hier der Hinweis auf das Thrombelastogramm, da mit diesem nicht nur die Gerinnungszeit gemessen werden kann, sondern auch der Kurvenverlauf etwas über die Qualität des gebildeten Thrombus (2) aussagt.

Die Tafeln 1 und 2 zeigen die Veränderungen des Thrombusbildes, des Thrombelastogrammes, des Prothrombinkomplexes (Prothrombin, Faktor V, Faktor VII), der Gerinnungsvalenz (Prothrombinzeit nach Quick), des Antithrombins und des Thrombininhibitors sowie der Heparintoleranz nach verschieden hoher Dosierung von Liquemin und einem *Heparinoid (Thrombostop, ein Polygalakturonsäuresulfonat [5]).*

Tafel 2

200 mg Thrombostop* (Heparinoid) intravenos



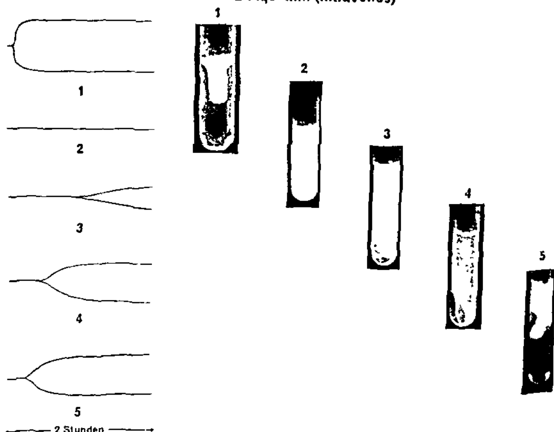
Thrombelastogramm **Thrombusbild**

* Turon GmbH Frankfurt M

Nr.	Stunden nach der Injektion	Prothrombinkomplex in %				Antithrombin %	Thrombininhibitor %	Heparintoleranz in Sek.
		Faktor VII	Faktor V	Prothrombin	Prothrombinzeit			
1	0-Wert	100	100	100	100	100	90	160
2	½	30	100	30	15	150	270	250
3	1½	40	100	50	20	125	200	365
4	3	60	100	50	40	100	115	200
5	4	80	100	80	80	100	104	200

Selbstverständlich können Gerinnungsverkürzungen mit dieser Methode nicht erfaßt werden, ebenso wie bei Überschreitung einer bestimmten Heparinaktivität eine Steigerung *nicht mehr erkannt* werden kann. Damit sind die Grenzen der Methode in dieser Form klar umrissen. Da im allgemeinen aber nicht auf dem Höhepunkt einer Heparinwirkung kontrolliert wird, glauben wir, daß der Test für praktische Bedürfnisse voll ausreichend ist

In den vorliegenden Tafeln werden Vergleiche zwischen dem Thrombusbild und anderen gebräuchlichen Gerinnungsbestimmungen nebeneinandergestellt, um die Möglichkeiten der Methode aufzuzeigen



Nr.	Stunden nach der Injektion	Prothrombinkomplex in %				Antithrombin %	Thrombininhibitor %	Heparintoleranz in Sek.
		Faktor VII	Faktor V	*Prothrombin*	Prothrombinzeit			
1	0-Wert	100	100	100	100	100	100	180
2	½	50	90	30	30	190	>500	600
3	1½	25	100	30	40	160	380	310
4	3	40	100	30	50	160	290	290
5	4	40	100	80	60	150	210	250

Es ergeben sich im Thrombelastogramm und Thrombusbild die typischen Veränderungen nach Heparin(oiden). Ebenso sind Thrombininhibitor und Heparintoleranz der Dosierung entsprechend vermindert. Auch im Prothrombinkomplex ergeben sich bei höherer Dosierung Veränderungen, wobei eine gewisse Diskrepanz zwischen Prothrombinzeit und Prothrombinkomplex besteht. Wir führen dies auf die verschieden starke Heparinempfindlichkeit der verwandten Thrombokinasen zurück. Die dadurch bedingten Unterschiede bei der Prothrombinzeit sind ein wesentlicher Grund, warum diese Methode zur Überwachung der Heparintherapie nicht geeignet ist (3, 7). Der Faktor V verändert sich kaum.

Tafel 3 zeigt die Veränderungen nach 10 000 E Liquemin, die nach ½ Stunde durch 5 ml 1%iges Protaminsulfat inaktiviert wurden.

Tafel 4 zeigt, daß bei Patienten, die unter einem Cumarinpräparat stehen, keine Veränderung des Thrombusbildes eintritt.

Tafel 4

Patientin unter G 23 350 (Kurzzeit-Cumarin) stehend	%	Patientin unter Marcumar (Langzeit-Cumarin) stehend	%	Patientin unter Dicumarol stehend	%
Prothrombin	20	Prothrombin	10	Prothrombin	15
Faktor V	100	Faktor V	100	Faktor V	100
Faktor VII	15	Faktor VII	10	Faktor VII	20
Prothrombinzeit	20	Prothrombinzeit	10	Prothrombinzeit	20

In Tafel 5 (S. 814) ist das Verhalten von Thrombusbild, Thrombelastogramm und Pro-

den ist. Diese ist ausschlaggebend für die weitere Dosierung.

Der Vorteil des Thrombusbildes besteht darin, den Zeitpunkt zu erkennen, an dem bei einer kombinierten Behandlung die Cumarinwirkung manifest ist und Heparin abgesetzt werden kann.

Bei einem normalen Thrombusbild und vermindertem Prothrombinpotential kann man annehmen, daß das letztere einen Effekt der Cumarinverabreichung darstellt. Im Falle der kombinierten Behandlung ist am 5. Tag noch eine Heparinrestaktivität erkennbar, die

24 Stunden – wie von *Fonio* beschrieben – sondern höchstens um 10–12 Stunden überdauert.

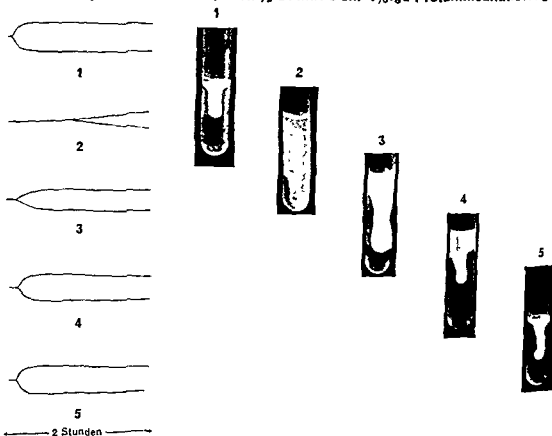
1. *Fonio, A.*: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 4, 1 (1953); Acta haemat. (Basel) 4 (1954); Schweiz. Z. allg. Path. Bakt. 5 (1952). – 2. *Hartert, H.*: Internat. Hämat.-Kongreß, Rom 1951; Klin. Wschr. 1954, 139, Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 284 (1952). – 3. *Marbet* und *Winterstein*: Praxis 1953, 61. – 4. *Schultze* und *Schwieck*: Medizinische 1954, 1354. – 5. *Taubmann* und *Winkler*: Klin. Wschr. 1951, 296. – 6. *Witte* und *Dirnberger*: Klin. Wschr. 1953, 598. – 7. *Beller, F. K.*: Ärztl. Wschr. 1954, 1159. – 8. *Beller* und *Deggelmann*: Medizinische 1954, 394

Verwandte Methoden

1. Plasma (TEG nach *Hartert* [2])
2. Prothrombin, 3. Faktor V, 4. Faktor VII: Einphasenbestimmung nach *Schultze-Schwieck* (4), unter Verwendung der gereinigten Faktoren der Behring-Werke.
5. Prothrombinzeit (Thrombokinase Geigy; Ausrechnung mit der Prothrombinskala [8])
6. Antithrombin, 7. Thrombininhibitor: nach *Witte-Dirnberger* (6)
8. Heparintoleranz in vitro nach der modifizierten Methode von *Marbet* und *Winterstein* (3).

Tafel 3

10000 E Liquemin intravenös, nach ½ Stunde 5 cm³ 1%ige Protaminsulfatlösung*



Thrombelastogramm **Thrombusbild**

* Hoffmann-La Roche

Nr.	Stunden nach der Injektion	Prothrombinkomplex in %				Antithrombin %	Thrombininhibitor %	Heparintoleranz in Sek.
		Faktor VII	Faktor V	Prothrombin	Prothrombinzeit			
1	0-Wert	100	100	100	100	85	70	170
2	½	25	100	40	40	140	400	360
3	1½	70	100	80	60	100	150	250
4	3	70	100	80	100	120	90	200
5	4	100	100	100	100	90	70	220

Zusammenfassung. Durch geringe Änderungen der Retraktionsbestimmung nach *Fonio* scheint diese geeignet, nicht nur die Heparintherapie auf einfache Weise zu überwachen, sondern auch eine Trennung der Heparin- und Cumarinwirkung zu ermöglichen. Diese Annahme wird durch Vergleiche zwischen diesem Test und dem Thrombelastogramm sowie dem Antithrombin und Thrombininhibitor nach Injektion von Heparin und einem Hepa-

Résumé. Une légère modification de la méthode de *Fonio* pour la détermination de la rétraction permet non seulement de surveiller de façon simple l'héparinothérapie, mais offre aussi la possibilité d'estimer séparément l'action de l'héparine et de la coumarine. Cette supposition est basée sur des comparaisons, faites après l'injection d'héparine et d'héparinoïde, entre ce test et le thrombélastogramme, de même qu'entre l'antithrombine et l'inhibiteur de la thrombine. La comparaison entre le temps de Quick, la prothrombine et le facteur VII permet de démontrer pourquoi il est impossible de contrôler l'action de l'héparine par une détermination du taux de prothrombine.

Summary. By slight modification of the determination of retraction according to *Fonio*, it seems not only possible to control the heparin therapy by a simple method, but also to differentiate the effect of heparin and coumarin. This is demonstrated to be right by comparison of this test with the thromboelastogram, as well as with the antithrombin and thrombin inhibitor after injection of heparin and of a heparinoid. By comparisons with the Quick time, prothrombin and factor VII it is shown why a control of heparin by determination of the prothrombin potential is not possible.

A Clinical Comparison of Laboratory Methods Used in Controlling Oral Anticoagulant Therapy

F. J. Smith and V. Schelling

Cardiology Division, Henry Ford Hospital, Detroit (U S A.) – Director: Dr. R. C Buerki

Prior to November 1952, our experience with oral anticoagulants consisted of approximately 1000 cases (675 were myocardial infarction) The anticoagulants used included dicumarol, tromexan, cyclocumarol, and phenylindanedione— the majority being dicumarol.

The incidence of bleeding reported by other workers using oral anticoagulants had ranged from 0 to 15% (4, 7, 9, 13, 14).

Owren (10) of Oslo (Norway) designed his own test for controlling coumarin therapy (P and P test) He regards this as giving more trustworthy information regarding blood clotting factors than the Quick prothrombin test. He stated before the Wayne University

Tafel 5

% DER FAKTOREN

LIQUEMIN

MARCUMAR

20000 EINHEITEN, 15000, 20000 — 20000, 20000, 10000, 15000 — 20000, 10000, 10000, 10000 — 20000, 15000, 15000

100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10

800 — 800 — 800 — 1600 — 800

10^{00} 16^{00} 20^{00} — **1. TAG**

8^{00} 13^{00} 17^{00} 20^{00} — **2. TAG**

8^{00} 13^{00} 17^{00} 20^{00} — **3. TAG**

8^{00} 16^{00} 21^{00} — **4. TAG**

8^{00} — **5. TAG**

6. TAG

— · — Faktor VII, ——— Prothrombin, — · · · — Quick-Zeit

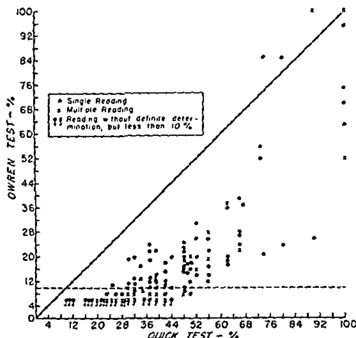


Fig 2 Coordination of prothrombin per cents by Owren test and Quick test.

Comparisons of the Quick test and the Ware modification of the Owren test were then made The Hyland Laboratories supplied the prothrombin-free ox plasma and standard

s done.
scisses
of the

, *Wm. Mahan.*
t.

values by Quick were [illegible] compared to [illegible] by Ware.
The Owren mean percent was 48 of the Quick mean percent
The Ware mean percent was 58 of the Quick mean percent.
By distribution statistics, using mean and standard variations, it was possible to calculate that the therapeutic range for the Owren test of 30–10% would turn out to be 57–39% in terms of the Quick scale (with a normal control of 15 seconds) or 21–26 seconds.
Also, the therapeutic range of the Ware modification of the Owren test of 30–10% could likewise be expressed in terms of the Quick scale as 58–44% or 20–24 seconds.
Thus, both Owren and Ware therapeutic ranges are practically identical in terms of the Quick scale and represent a truly conservative degree of depression of prothrombin activity.

Discussion

The choice of a therapeutic range of anticoagulation by different workers has varied widely. Mayo Clinic (1) and Scandinavian (3) investigators have recommended levels of prothrombin activity from 30–10% of normal *Nichol* (8) and *Wright* (15) have selected levels of 42–18%. *Brambel* et al (13) believe a level of 50–40% is safe from the standpoint

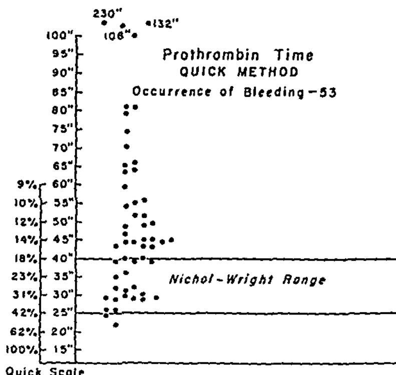


Fig. 1.

Symposium on blood for 1952 (9), using this test as a control for coumarin therapy, he had encountered virtually no abnormal bleeding in his patients over a two year period.

Ware and *Stragnell* (12) have supplied a modification of *Owren's* test which checks closely with it in results.

Griffith, Ware et al. (4) reported on a two year controlled study of congestive cardiac failure treated with anticoagulants using *Ware's* modification of the Owren test in the second year of the With the Quick (ontrol only 0.1%

Both (
difficult
portant
been and still is related to the Quick prothrombin time determination.

Material and methods

It was decided to compare the Quick test to both the Owren test and the Ware modification of the Owren test to determine what the therapeutic ranges of *Owren* and *Ware* corresponded to in terms of Quick procedure.

In the first series, both Owren and Quick tests were done on 320 blood specimens from 48 patients The percentage results were plotted on fig 2 with Quick percent abscisses and Owren percent ordinates. Obviously the chart demonstrates a markedly increased sensitivity to anticoagulants for the Owren test over the Quick procedure as the values fall from the normal level, causing a marked deviation from the straight line in the lower reaches of the curve.

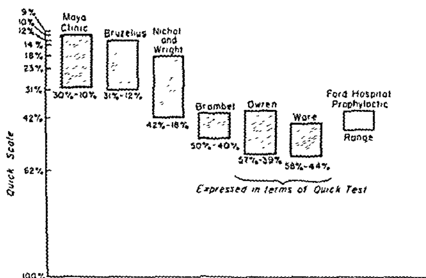


Fig. 4. Comparison of degrees of anticoagulation Therapeutic ranges of various authors.

frequent occurrence. There seems to be a probability that even with a conservative dosage of anticoagulants safe from bleeding and prior to a more profound prothrombin depression, some other anticoagulant effects take place, as suggested by *Macfarlane* (2) and *Seegers* (11), involving acceleration in the early activation of prothombin and subsequent increase in the destruction of thrombin

Conclusion

1. In oral anticoagulant therapy abnormal bleeding is rare when the prothrombin percentage, as measured by the Quick test, is 40% or above

2. The Owren test and the Ware modification of the Owren test are more sensitive to changes in blood coagulation brought out by anticoagulants in man than is the Quick test.

3. The therapeutic ranges of Owren and Ware spoken of as "30–10%" are in reality 57 and 58% to 39 and 44% in terms of the Quick test and extremely close to *Brambel's* range of 50–40%.

4. These three therapeutic ranges are relatively safe from bleeding and are believed to be quite satisfactory for prophylactic or long-term ambulatory anticoagulant therapy.

5. Doubt is expressed that much greater ranges of prothrombin depression, which include higher risks of bleeding, can be clearly justified on the basis of results.

6. If greater depressions of prothrombin are desired than those recommended by *Owren* and *Ware*, the Quick test will have to be used since the Owren type test becomes unreadable at levels shown much below 40% Quick

1. a) *Allen, E. V*, *Hines, E. A*, jr., *Kvale, W F*, and *Barker, F. W*. Ann. intern. Med. 27, 371 (1947), b) *Barker, M. W*. Circulation (N Y.) 4, 613 (1951). – 2 *Biggs, R.*, and *Macfarlane, R. G.*. Human blood coagulation. Chas C. Thomas, 1953. – 3. *Bruzelius, S.* Acta chir. scand., Suppl. 100 ad 92, 1 (1945). – 4. *Griffith, G. C.*, *Stragnell, R.*, *Levinson, D C.*, *Moore, F. J.*, and *Ware, A. G.*: Ann. intern. Med. 37, 867 (1952). – 5. *Howell, H.*, and *Kyser, F. A* Ann. intern. Med. 40, 694 (1954). – 6. *Keyes, J. W.*, *Drale, E. H.*, *James, T. N*, and *Smith, F. J.*: Amer. J. med. Sci. 226, 607 (1953). – 7 *Mann, F. D.*, *Hurn, Margaret*, and *Mathieson, D. H.*. Amer. J. Physiol. 158, 84 (1949). – 8. *Nichol, E. S.*, and *Page, S. W.*, jr.: J. Fla Med. Ass. 32, 365 (1946). – 9. *Owren, P. A.*: Wayne University Symposium on Blood, 1952. – 10. *Owren, P. A.* Amer. J. Med. 14, 201 (1953). – 11. *Seegers, W. H.*, *Johnson*,

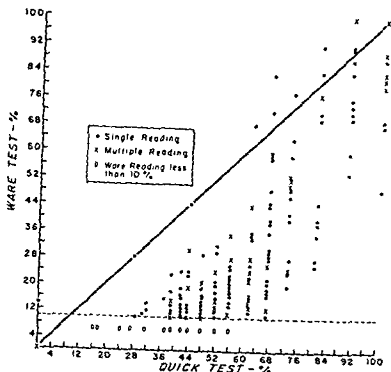


Fig. 3. Coordination of prothrombin per cents by Ware test and Quick test.

of hemorrhagic complications and produces adequate clinical results. *Owren* (10) and *Ware* (4), using the Owren type test, state their therapeutic ranges as 30–10% but in reality, expressed in terms of the Quick scale, their ranges provide for prothrombin activity of approximately 58–40%. These latter two tests give practically identical results, but they are much more sensitive to the effect of anticoagulants in man than the Quick test. Also, attempts to carry the Owren and Ware tests beyond their lower limit of therapeutic range spoken of as "10%" (actually about 40% Quick) are not trustworthy since the percentage curve is then no longer a straight line but tends to deviate upward. Therefore, below this level the Owren and Ware tests become unreadable.

There seems to be no doubt that the therapeutic ranges of Owren and Ware are relatively safe from the standpoint of bleeding, and a similar small percentage of even minor bleeding, 2%, is reported by *Brambel* whose range is practically identical with theirs—the three together representing the most conservative degree of prothrombin depression of all workers in this field. We are still using the lower portion of *Nichol's* and *Wright's* therapeutic range in our patients with coronary artery thrombosis, and in postoperative phlebothrombosis but believe, from our own experience in long-term (6) anticoagulant therapy, that the more conservative ranges are suitable in the prevention of an anticipated probability of thromboembolism, and our bleeding percentage with this range has been 2%. The work of *Brambel* (13), *Ware* and *Loker* confirms this, as does that of *Owren* (10) and of *Griffith* et al. (4). Recently, *Howell* and *Kyser* (5) have stated that the production of a prothrombin activity of 50–40% was shown to be as effective in the prevention of mural thrombosis after myocardial infarction as were greater degrees of prothrombin depression in cases examined at autopsy.

The question is raised as to whether or not the desired effect of anticoagulants is to be measured wholly by a marked depression of prothrombin

During recent time, I have developed a micro-modification of Owren's method retaining Owren's principle with the use of a high plasma dilution and a surplus of proaccelerin. Whole blood is used, as in the method of Larsen and Plum instead of plasma and prothrombin-proconvertin may be determined both on capillary and venous blood.

The dilution of the blood is performed in two stages At the first stage, one part of whole blood is mixed with two parts of a diluting solution containing 175 mg% potassium oxalate and 800 mg% sodium chloride (diluting solution I).

At the second stage, one part of this mixture is diluted with an equal volume of Owren's diluting solution containing 70 mg% potassium oxalate (diluting solution II). The plasma dilution will then be 10 2% and the potassium oxalate concentration 100 5 mg% at a hæmatocrit value of 43. Variations in the hæmatocrit value will play only an inessential part, when the described method of dilution is used. The plasma dilution before the addition of ox plasma and thromboplastin will vary 1.6% (from 10.7 to 9 1%) when the hæmatocrit value shifts from 40 to 50, and the quantity of oxalate will be constant, regardless of the hæmatocrit value.

In determinations on capillary blood, the pipettes devised by *Plum* and *Dam* are used, owing to their fairly wide lumen rapid mixture of the blood and stabilizing fluid is obtained. Into such a pipette are drawn, first 0.2 ml of diluting solution I, and then 0 1 ml of freely flowing capillary blood. The contents of the pipette are immediately brought into a test tube containing 0,3 ml of diluting solution II, thus making a total of 0.6 ml. This quantity is divided into two equal parts, which are used for duplicate determinations. Otherwise, the procedure principally is as in Owren's method.

Using venous blood, the method has so far been compared with Owren's method in thirteen cases. In addition, the results obtained by the use of capillary and venous blood have been compared in fourteen cases, and those by the use of capillary blood obtained from two ear-lobe punctures have been compared in eleven cases. Most of the patients were treated with dicumarol. The results of these comparisons showed good agreement.

Plasma (Owren) %	Venous blood %	Venous blood %	Capillary blood %	Capillary blood %	Capillary blood %
105	105	96	98	145	142
95	95	80	82	115	112
76	75	76	76	106	108
72	75	64	65	96	102
68	68	47	48	95	97
65	63	44	44	76	71
32	36	40	41	49	51
32	35	22	22	48	44
33	32	15	16	44	42
30	32	15	17	42	38
32	30	15	16	15	19
23	24	14	15		
9	11	12	13		
		7 5	6.0		

J. F., and *Fell, C.* Amer. J. Physiol. 178, 97 (1954). – 12. *Ware, A. G.*, and *Stragnell, R.*: Amer. J. clin. Path. 22, 791 (1952). – 13. *Wise, B. D.*, *Looker, F. F.*, and *Brambel, C. E.*: Surg. Gynec. Obstet. 88, 486 (1949). – 14. *Wooten, L.*, and *Kyser, F. A.*: Ann. intern. Med. 38, 247 (1953). – 15. *Wright, I. S.*: Grune and Stratton, New York 1952

Summary. *Owren* holds that the Owren test offers certain advantages over the Quick test in controlling oral anticoagulant therapy. Likewise, *Griffith* et al. feel that the Ware modification of the Owren test permits control of such therapy with a much smaller hazard of bleeding than with the Quick control.

Comparative studies have been carried out on two series of patients receiving oral anticoagulant therapy. 1. on 48 such patients 320 specimens of blood were drawn for prothrombin time and had simultaneous Owren and Quick tests done; and 2. 18 patients had 238 simultaneous Ware modification tests and Quick tests done.

The results of these tests indicate that the therapeutic ranges suggested by *Owren* and by *Ware* are relatively safe as far as bleeding is concerned but that they lie below the anticoagulant therapeutic range suggested by *Nichol* and by *Wright* and, hence, may not afford sufficient protection against all active thromboembolism.

Zusammenfassung. *Owren* ist der Ansicht, daß der Owren-Test gewisse Vorteile gegenüber dem Quick-Test bei der Kontrolle der oralen Therapie mit Antikoagulantien biete. Ebenso glauben *Griffith* u. Mitarb., daß eine derartige Therapie mit viel geringerem Blutungsrisiko verbunden ist, wenn sie mit dem Owren-Test in der Modifikation von *Ware* kontrolliert wird als mit dem Quick-Test. Vergleichende Untersuchungen wurden an zwei Reihen von Patienten bei oraler Therapie mit Antikoagulantien durchgeführt: 1. Bei 48 solcher Patienten wurden 320 Blutproben auf ihre Prothrombinzeit untersucht, und zwar gleichzeitig mit der Owren- und der Quick-Methode, 2. wurden 238 Prothrombinzeitbestimmungen an 18 Patienten gleichzeitig mit der Ware- und der Quick-Methode durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, daß die von *Owren* und *Ware* vorgeschlagenen Maximaldosen eine verhaltnismaßig große Sicherheit hinsichtlich der Blutungsgefahr bieten, daß sie aber unter den therapeutischen Werten liegen und deshalb wahrscheinlich keinen ausreichenden Schutz gegen alle Thromboembolien bieten durften

Résumé. *Owren* prétend que le test de Owren offre certains avantages sur le test de Quick dans le contrôle de la thérapie anticoagulante par voie orale. *Griffith* et coll. trouvent également que le test de Owren modifié selon *Ware* permet de contrôler l'administration de ces agents avec moins de danger d'hémorragie que le test de contrôle de Quick.

Deux séries de malades recevant un traitement anticoagulant par voie orale ont été comparées: 1. Sur 48 de ces malades 320 prises de sang ont été prélevées pour l'étude du taux de prothrombine par le test de Quick et celui d'Owren simultanément, et 2. sur 18 malades, 238 tests modifiés de Ware et test de Quick ont été effectués simultanément.

Les résultats de ces tests indiquent que les marges thérapeutiques suggérées par *Owren* et *Ware* sont relativement sûres pour autant qu'il s'agisse d'hémorragie; mais que ces marges thérapeutiques sont inférieures à celles suggérées par *Nichol* et *Wright* et ne permettent donc pas une protection suffisante contre toute thromboembolie.

Discussion

T. Iversen, Aarhus (Denmark): *Micro-method for determination of prothrombin and proconvertin activity.*

and Pme

investiga

Larsen and *Plum* was commonly used in Denmark. This test is performed with

diluted with 0 2 ml sodium citrate solution.

alspezifität aller Artthrombokinasen. Die Individualspezifität ist am ausgeprägtesten len humanen Thrombokinasen des ersten Dezenniums und den tierischen. Unserer Forng nach einer kurzen Prothrombinzeit für den 100%-Wert und einer genügend langen für 25%-Wert genugt nur die humane. So wird namlich bei Massenbestimmungen die Aktivität in den ubrigen Röhrchen mitgeführten Thrombokinasen nicht verändert, der gesamte aufwand nicht vergroßert und die Genauigkeit der Bestimmung durch Abkühlung des serbades nicht gefährdet. Ferner haben kleine Bestimmungsfehler bei dieser Prothrom-

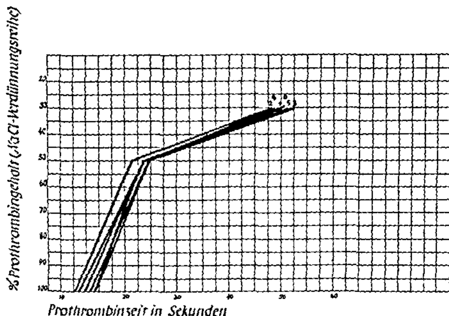


Abb. 1. Die Individualspezifität humaner Cerebralthrombokinasen. 5. Dezennium, 6 Hirne.

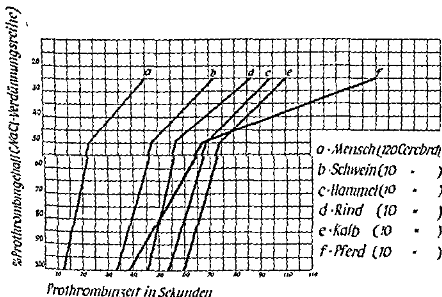


Abb. 2. Die Artspezifität cerebraler Thrombokinasen.

Die Bedeutung der Art- und Individualspezifität von Cerebralthrombokinasen zur Überwachung der Dicumarine, Cumarine und seltenen Erden

(Ausstellung)

H.-A. Thies

Chirurgische Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Heidberg in Hamburg (Deutschland)
Chefarzt: Prof. H. Prinz

Bei der Prothrombinzeitbestimmung zur Überwachung des Effektes der Dicumarine, Cumarine und seltenen Erden benutzten wir fast ausschließlich humane Cerebralthrombokinasen. Da nicht für jedes Krankenhaus diese Möglichkeit besteht, stellten wir vergleichende Untersuchungen mit von uns gewonnenen tierischen Thrombokinasen und industriellen Thrombokinasen an.

Die *Herstellung der humanen wie tierischen Thrombokinasen* war wie folgt: Wir teilten das zu verarbeitende Großhirn in beide *Hemisphären* und entfernten die Häute. Nach Abspülung des Blutes schabten wir die graue Substanz ab, zerrieben sie bis zu einem homogenen Brei in einem Mörser (10–15 Min.) und verrührten den Brei noch weitere 3 Min. mit säurefreiem Aceton. Nach Filtrieren preßten wir den Rückstand zwischen dicken Lagen Filterpapier und verrührten ihn erneut mit Aceton. Wieder filtriert und gepreßt, erfolgte die dritte Acetonvermischung, Filterung und Pressung. Der nun bröcklige Rückstand kam in ein Schälchen und wurde im Exsiccator unter Anwesenheit von konzentrierter Schwefelsäure weiter getrocknet. Der Exsiccator stand ständig im Eisschrank. 300 mg des gewonnenen Trockenpulvers wurden mit 10 cm³ physiologischer Kochsalzlösung gemischt, 15 Min. in ein Wasserbad von 45–50° C gestellt, öfters gerührt und schließlich 2 Min. bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Die überstehende milchige Flüssigkeit war die gebrauchsfertige Thrombokinaselösung.

Unsere *Methode der Prothrombinzeitbestimmung* stellt eine Modifikation des von *Fiechter* angegebenen Verfahrens dar (1, 2): In einem Uhlenhut-Röhrchen wird ein Gemisch aus 0,15 cm³ 1/40 mol. Calciumchloridlösung und 0,15 cm³ Thrombokinaselösung auf 35–40° C vorgewärmt. Mittels Prothrombinpipette, die bis zur Marke 0,015 1/10 mol. Natriumoxalatlösung enthält, saugt man nach Schnepperstich aus der Lateralseite eines Fingerendgliedes bis zur Markierung 0,15 Blut. Der Pipetteninhalt wird in das Röhrchengemisch geblasen und die Gerinnungszeit unter ...

sogenannte

Laboratoriu

bereitet. Sta

fassers (1 Teil Natriumoxalatlösung und ... bettmethode ermöglicht es,

außer der Wirkung der ... Erden zu erfassen, was mit

Laboratoriumsmethoden ... Neodymblut mit Natriumoxalatlösung fällt nämlich Neodymoxalat aus. Die bis dahin vom Neodym gebundenen Gerinnungsstoffe werden wieder frei und voll aktiv, so daß etwa 10 Min. später fast normale Prothrombinzeiten gemessen werden (3).

Bei der Prüfung von 130 humanen Cerebralthrombokinasen fanden wir die in Tab. 1 angegebenen Aktivitätswerte in der Blutverdünnungsreihe (mit physiologischer NaCl-Lösung). Die Prüfung von 50 tierischen Thrombokinasen ergab die in Tab. 2 angeführten Werte. Die Aktivität der 8 geprüften Industriethrombokinasen ist in Tab. 3 wiedergegeben.

zeitbestimmung nicht brauchbar.

Die vergleichende Beurteilung von humanen, tierischen und industriellen Thrombokinasen ergibt eine erhebliche Artspezifität der Thrombokinasen und eine deutliche Indi-

Alter Jahre	100% Blut (Sek.)	50% Blut (Sek.)	25% Blut (Sek.)
78	13,3	23,0	50,0
78	12,9	21,9	45,2
72	13,8	25,2	51,0
72	13,0	21,8	48,5
71	13,8	25,5	50,5
72	13,6	24,8	45,2
74	14,2	23,1	47,7
82	13,8	23,0	42,3
82	14,3	22,7	41,0
80	12,7	19,0	37,7
82	11,5	18,5	34,3
81	13,0	20,0	36,3
86	13,2	18,8	32,9
81	13,4	22,5	41,6
86	13,5	21,7	41,4
83	13,6	21,9	43,9
82	12,3	21,9	41,6
85	12,7	23,2	49,0

Alter Jahre	100% Blut (Sek.)	50% Blut (Sek.)	25% Blut (Sek.)
85	14,5	25,7	51,8
80	13,6	24,0	50,8
84	12,0	21,6	45,3
88	15,1	25,0	46,2
83	14,8	26,3	55,5
88	14,5	24,0	49,0
83	13,7	23,6	45,0
94	12,5	19,0	39,2
90	13,2	21,5	38,0
91	13,1	21,9	44,6
94	13,1	22,4	46,4
95	13,4	23,5	49,5
95	13,0	23,7	47,5
90	12,7	23,3	50,5
90	12,5	23,0	42,4
92	12,6	20,6	40,0
93	13,5	22,5	43,8
92	13,8	20,1	40,4

Zusammenfassung (Durchschnittswerte)

	100% Blut (Sek.)	50% Blut (Sek.)	25% Blut (Sek.)	Alter Jahre	Zahl der Hirne
1. Dezennium	Werte zu verschieden				10
2. Dezennium	14,03	23,15	45,51	15	8
3. Dezennium	14,18	24,16	47,72	$23^{9}/_{12}$	11
4. Dezennium	13,90	23,30	46,21	$32^{7}/_{12}$	8
5. Dezennium	13,93	23,06	45,37	$44^{5}/_{12}$	13
6. Dezennium	13,73	23,13	45,13	$55^{0}/_{12}$	17
7. Dezennium	13,23	23,85	47,48	$65^{0}/_{12}$	16
8. Dezennium	14,30	24,05	46,77	$74^{3}/_{12}$	17
9. Dezennium	13,53	22,47	43,92	$83^{4}/_{12}$	19
10. Dezennium	13,03	21,95	43,84	$92^{3}/_{12}$	11

binzeitbreite (Sekunden zwischen dem 100%- und 25%-Wert) nicht die gefährliche Auswirkung für *die Dosierung des Anticoagulans wie bei einer geringen Prothrombinzeitbreite.* Auf Grund der art- und individualspezifischen Unterschiede ist für jede Thrombokinase vor Gebrauch die Aktivität in der Verdünnungsreihe zu prüfen. Auf keinen Fall genügt die Errechnung des sogenannten Prothrombinindex, da er sich fast nie mit dem wirklichen Prothrombingehalt deckt und leicht Blutungen durch Überdosierungen des Anticoagulans zur Folge haben kann.

Tabelle 1

130 humane Cerebralthrombokinasen, geprüft bei der Prothrombinzeitbestimmung in der Blutverdünnungsreihe (Venenblut des Verfassers)

Alter Jahre	100% Blut (Sek.)	50% Blut (Sek.)	25% Blut (Sek.)
3 Monate	19,2	35,0	63,2
5 Std.	20,8	51,0	120,0
9 Monate	18,0	35,8	68,7
Totgeburt	17,2	32,8	72,0
8 Monate	14,2	21,2	42,2
5 Monate	15,5	24,5	48,0
Totgeburt	22,7	50,7	130,0
4	13,1	23,2	47,0
5	17,3	28,0	51,5
1½	14,5	24,0	49,7
13	14,2	23,5	45,4
16	14,2	26,0	58,0
12	13,3	21,4	38,3
17	13,0	19,2	39,0
15	14,6	23,3	44,0
12	14,4	21,8	40,0
18	13,5	23,8	45,3
17	15,1	26,2	54,1
21	15,8	28,0	54,0
26	15,1	24,2	50,0
21	11,8	20,0	40,0
28	12,2	22,0	42,5
28	15,5	27,0	54,5
24	14,3	25,2	49,0
29	12,6	21,1	36,7
22	14,6	24,8	50,2
20	13,6	23,0	48,0
20	14,6	22,2	44,6
24	16,0	28,3	55,5
32	14,8	25,5	54,0
39	14,1	26,5	53,0
34	13,5	20,4	40,0
32	13,8	22,0	44,5
30	13,2	19,7	38,0
31	14,1	24,0	42,7
33	13,6	21,3	43,0
31	14,1	27,0	54,5
40	13,9	22,5	44,1
49	15,2	23,5	42,7
41	15,0	22,5	46,0
44	12,3	21,1	43,2
49	12,7	22,6	44,5
46	14,3	22,8	43,8
44	14,5	25,0	44,7
46	15,0	22,8	43,6
44	13,9	23,0	44,6

Alter Jahre	100% Blut (Sek.)	50% Blut (Sek.)	25% Blut (Sek.)
45	13,8	24,8	51,0
41	14,5	25,5	55,6
48	13,0	23,5	43,1
42	13,0	20,2	43,0
51	15,8	23,6	38,0
59	14,0	22,5	42,0
54	13,3	19,6	37,1
56	13,1	22,0	44,2
52	12,7	22,7	44,5
58	13,2	21,9	41,2
54	13,5	24,0	45,3
55	13,3	24,0	46,1
54	13,5	21,1	41,7
59	13,6	23,7	50,8
50	14,7	27,4	59,0
52	12,7	23,3	45,8
59	12,9	22,1	45,3
54	13,5	24,0	41,0
51	14,5	24,0	45,0
50	16,3	25,7	50,0
54	12,9	21,6	40,3
60	13,5	20,7	41,0
69	14,0	21,5	42,5
68	13,8	21,3	42,5
67	14,1	23,0	47,2
62	12,0	18,6	35,2
60	14,5	26,0	61,0
65	13,3	23,1	46,5
60	14,0	23,0	48,0
67	14,5	24,5	47,0
69	13,8	27,0	47,0
65	17,2	25,8	42,0
65	14,7	26,0	51,4
68	15,1	26,4	56,0
63	13,7	25,5	49,7
66	14,1	24,3	55,3
67	13,7	23,9	47,5
73	15,3	21,5	35,2
75	15,4	24,5	45,5
72	16,5	24,3	44,0
79	14,0	21,6	40,3
74	13,2	22,2	45,0
77	14,3	25,0	46,0
76	15,3	28,5	62,6
78	16,3	28,6	58,0
70	13,5	24,0	42,5
72	14,8	21,5	38,0

Tabelle 3

8 Industriethrombokinasen

Nr.	100% Blut (Sek.)	50% Blut (Sek.)	25% Blut (Sek.)	Leistungszahl	Industrie
1	15,5	22,0	40,0	29,2	Hoffmann-La Roche (Lösung)
2	15,0	21,3	34,0	34,1	Merck (Pulver)
3	16,4	21,4	37,7	34,9	BAG Lich/Oberhessen (Pulver)
4	12,7	17,8	26,0	35,0	Dr. Molter/Heidelberg (Lösung)
5	17,7	24,0	39,0	38,0	Boehringer/Mannheim (Pulver)
6	22,8	32,6	50,5	42,9	
7	24,5	32,7	50,0	48,5	
8	29,6	38,5	68,2	48,0	

Die Industriethrombokinasen 1–5 entsprechen unseren Forderungen am meisten

Die Prothrombinzeiten, die mit den 120 humanen Cerebralthrombokinasen der Dezennien 2–10 gemessen wurden, betragen im Durchschnitt für

100%iges Blut = 13,8 Sek. 50%iges Blut = 23,2 Sek 25%iges Blut = 45,7 Sek.

Die mittlere Leistungszahl ist somit für humane Cerebralthrombokinasen

$$13{,}8 + \left(\frac{13{,}8 \times 100}{45{,}7}\right) - 23 = 18{,}8$$

1. *Fiechter* Schweiz med. Wschr 70, 259 (1940) – 2 *Thies, H. A* Bruns' Beitr. 184, 121 (1952) – 3. *Thies, H. A.* Dtsch. med. Wschr 1954, 1081

Zusammenfassung. Seit 1951 *verarbeiteten wir 50 Tierhirne und 130 humane Cerebra aller* Dezennien zu Thrombokinasen Diese Thrombokinasen werteten wir immer an einer Verdünnungsreihe des gleichen Blutes aus und fanden deutliche individualspezifische Unterschiede sowohl bei den einzelnen menschlichen wie tierischen Thrombokinasen. Besonders groß war die artspezifische Differenz Mit den tierischen und menschlichen Thrombokinasen verglichen wir eine Anzahl Industriethrombokinasen. Für diesen Vergleich schufen wir den Begriff «Leistungszahl». Die Leistungszahl einer Thrombokinase gibt Aufschluß über ihre Aktivität und Wertigkeit Die sogenannte Prothrombinzeit (Thromboplastinzeit) bei 100%igem Normalblut soll möglichst kurz (12–15 Sek), die Zeit bei 25%igem Blut genügend lang (40–50 Sek) sein Die Prothrombinzeitbreite, d. h. die Differenz zwischen dem 100%-Wert und dem 25%-Wert. muß so lang sein, daß kleinere Bestimmungsfehler keinen gefährlichen Ausschlag in der Medikation bewirken Sie darf aber nicht so lang sein, daß die mitgeführte Thrombokinase bei Bed-side-Methoden durch Temperaturschwankungen des Wasserbades und längeren Aufenthalt auf verschiedenen Stationen an Aktivität einbüßt.

Résumé. *Depuis 1951*, nous avons traité *50* cerveaux d'animaux et *130* cerveaux humains de tout âge pour obtenir des thrombokinases Nous avons toujours testé celles-ci en utilisant une série de dilutions du même sang, et nous avons constaté de nettes différences spécifiques individuelles, aussi bien avec les thrombokinases humaines qu'animales. La différence spécifique entre les espèces est particulièrement grande. Nous avons comparé un certain nombre de thrombokinases *industrielles avec les thrombokinases animales et humaines* Pour cette comparaison, nous avons créé la notion de «chiffre de rendement». Le chiffre de rendement d'une thrombokinase traduit son activité et son efficacité. Le temps dit de pro-

Tabelle 2

50 Cerebralthrombokinasen von Haustieren*, geprüft am Venenblut des Verfassers wie bei den hum
Cerebralthrombokinasen

Hammel, junge Tiere (graue Hirnsubstanz)

Nr.	100% Blut Sek	50% Blut Sek	25% Blut Sek.
1	39,5	51,0	78,0
2	52,0	70,0	90,0
3	50,0	62,0	85,0
4	54,0	76,0	96,0
5	55,0	74,0	97,0
6	57,0	79,0	110,0
7	52,0	71,0	95,0
8	82,0	104,0	138,0
9	47,0	59,0	72,0
10	44,0	52,0	82,0

Kälber (graue Hirnsubstanz)

Nr.	100% Blut Sek.	50% Blut Sek.	25% Blut Sek.
1	56,0	73,0	103,0
2	58,0	74,0	99,0
3	68,0	82,0	99,0
4	60,0	74,0	87,0
5	47,0	61,0	102,0
6	57,0	77,0	109,0
7	57,0	79,0	107,0
8	62,0	71,0	94,0
9	75,0	86,0	108,0
10	55,0	66,0	86,0

Rinder (graue Hirnsubstanz)

Nr.	100% Blut Sek	50% Blut Sek	25% Blut Sek
1	45,0	51,0	90,0
2	44,0	58,0	91,0
3	41,5	54,5	77,0
4	47,0	63,0	92,0
5	39,0	49,0	76,0
6	48,0	57,0	87,0
7	49,0	57,0	87,0
8	46,0	58,0	90,0
9	44,0	54,0	78,0
10	54,0	70,0	99,0

Pferde (graue Hirnsubstanz)

Nr.	100% Blut Sek.	50% Blut Sek.	25% Blut Sek.
1	42,6	71,0	156,0
2	40,3	77,0	159,0
3	37,0	61,0	130,0
4	34,1	56,0	118,0
5	38,3	68,0	137,0
6	39,3	72,3	130,3
7	33,3	60,5	120,3
8	44,5	75,3	131,0
9	39,8	63,0	126,5
10	45,3	78,0	149,5

Schweine (Hirn in toto)

Nr.	100% Blut Sek.	50% Blut Sek.	25% Blut Sek.
1	33,2	44,6	68,0
2	36,7	52,3	77,5
3	34,2	47,5	76,3
4	34,7	52,0	79,0
5	35,0	53,3	76,0
6	29,0	42,0	64,0
7	37,7	47,0	78,3
8	31,5	45,0	67,0
9	32,0	44,3	63,3
10	35,2	51,0	77,5

Durchschnittswerte der Prothrombinzeiten

	100% Blut Sek.	50% Blut Sek.	25% Blut Sek.
10 Hammel	53,2	69,8	94,3
10 Rinder	45,7	57,1	86,7
10 Kälber	59,5	74,3	99,4
10 Pferde	39,4	68,2	135,7
10 Schweine	33,9	47,9	72,6

* Die Hirne stellte der Hamburger Schlachthof zur Verfügung.

5. Bestimmung der Antithrombinzeit. Durchführung mit dem Gerinnungsbesteck nach *Marbet-Winterstein*; s. Gebrauchsanweisung zum Besteck.

6. Nephelometrische Heparinbestimmung im Urin, Beschreibung der Methode: *Marbet, R.*, und *Winterstein, A.*: Helv. physiol. pharmacol Acta *9*, 17 (1951).

II. Neue Methode zur Erfassung des Gerinnungseintrittes nach Studer-Winterstein

Ein kleiner Streifen Visitenkartenpapier (2×8 mm) wird auf die Oberfläche der Blutprobe gegeben, die sich in einem vertikal stehenden Reagensglas befindet. Man dreht das Reagensglas ruckweise um seine Vertikalachse nach links und rechts (Winkel ca. 90°). Der Papierstreifen bleibt auf dem noch ungeronnenen Blut ruhig liegen, beim Gerinnen des Blutes macht er die Drehbewegungen des Gläschens mit *Die erste Bewegung des Papierstreifens zeigt den Eintritt der Gerinnung an*

Diese überraschend einfache und sichere Ablesetechnik beruht darauf, daß sich das flüssige Blut infolge seiner Trägheit bei der raschen ruckweisen Hin-und-her-Bewegung des Gläschens nicht bewegt und damit auch der Papierstreifen unbeweglich bleibt. Im geronnenen Blut stellen die Fibrinfäden eine feste Bindung zwischen Glaswand und Papierstreifen her, so daß sich die Bewegung des Gläschens auf den Papierstreifen überträgt.

Die Rotationsbewegung erfolgt durch einen Apparat, der durch einen Synchromotor von 220 Volt (oder 110 Volt) und 50 Perioden angetrieben und von der Firma Jaquet AG, Basel (Schweiz) hergestellt wird.

III. Isolierung und Wirkungsweise verschiedener Gerinnungsfaktoren, insbesondere von Faktor V und Faktor VII

Isolierung und Eigenschaften der Gerinnungsfaktoren werden an Hand eines Schemas erläutert. Über die Wirkung einzelner Faktoren auf die Thromboplastinzeit s. *Marbet, R.*, *Strässle, R.*, und *Winterstein, A.*: Helv physiol pharmacol Acta *11*, C 65 (1953).

IV. Neues Gerinnungsschema: Gemäß diesem Schema wird der Gerinnungsprozeß in fünf Stufen eingeteilt, s *Marbet, R.*, und *Winterstein, A.* Experientia *10*, 273 (1954), in diesem Ref.Bd. S 52.

V. Neue Methode zur quantitativen Messung fibrinolytisch wirkender Agentien nach Studer-Winterstein.

Die Messung erfolgt mit Hilfe eines speziell konstruierten, mit senkrechter Spitze versehenen Metallplättchens, welches auf das den proteolytisch wirkenden Stoff enthaltende Fibringerinnsel in einem Reagensglas mit flachem Boden gesetzt wird. Mit steigender Fibrinolyse sinkt das Metallplättchen allmählich zu Boden, wodurch ein Maß für die fibrinolytische Aktivität erhalten wird

Separata, Broschüren sowie dreifarbiges Gerinnungsschema sind bei den Autoren erhältlich, c/o F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel.

Zusammenfassung. I. Kontrolle der Antikoagulantientherapie. 1. Thromboplastinzeitbestimmung (sogenannte Prothrombinbestimmung) a) Bed-side-Methode nach *Marbet-Winterstein*; b) Mikromethode 2 Heparintoleranztest (vereinfacht nach *Marbet-Winterstein*) 3. Bestimmung von Faktor VII. 4 Zweistufenmethode zur Prothrombinbestimmung. 5. Bestimmung der Antithrombinzeit nach *Marbet-Winterstein*. 6. Nephelometrische Heparinbestimmung im Urin (unter Verwendung von 2-Dimethylaminomethyl-dibenzofuran). II. Neue Methode zur Erfassung des Gerinnungseintrittes.

thrombine (temps de thromboplastine) d'un sang normal à 100% doit être le plus court possible (12–15 sec.), et le temps de prothrombine d'un sang dilué à 25% doit être suffisamment long (40–50 sec.). La marge du temps de prothrombine, c'est-à-dire la différence entre le taux du sang à 100% et le taux du sang à 25%, doit être assez large pour que de faibles erreurs de lecture ne provoquent pas de répercussions dangereuses dans la médication. Elle ne doit toutefois pas être si large que la thrombokinase administrée perde de son activité par les méthodes «bed-side», du fait de modifications dans la température du bain-marie ou d'un séjour prolongé à plusieurs endroits.

Summary. Since 1951, we have extracted thrombokinase from 50 animal and 130 human brains of all ages. These thrombokinases were always tested on a dilution of the same blood. Specific individual differences in animal and in man were found. The specific difference of species was remarkably large. We have compared a certain number of commercial thrombokinase preparations to animal and human thrombokinases. For this comparison, we lead to create the notion of the "efficiency number". This "efficiency number" gives the activity and value of a thrombokinase. The so-called prothrombin time in "100% blood" is to be as short as possible (12–15 sec.), the time in "25% blood" has to be long enough (40–50 sec.) The range of prothrombin time, e.g. the difference between 100% and 25% level has to be as

to the delay on various wards

Demonstrationen über Probleme der Blutgerinnung

(Ausstellung)

A. Winterstein, R. Marbet, R. Strassle und A. Studer

Wissenschaftliche Laboratorien der F. Hoffmann La Roche & Co. AG., Basel (Schweiz)

I. Kontrolle der Antikoagulantientherapie

1. Thromboplastinzeitbestimmung (sogenannte Prothrombinbestimmung):

a) Bed-side-Methode nach *Marbet-Winterstein*. Die Bestimmung erfolgt im System fallender Tropfen mittels einer Injektionsspritze, s. *Marbet, R.*, und *Winterstein, A.*: Praxis *42*, 61 (1953),

b) Mikromethode, s. hiezu Gebrauchsanweisung für das Gerinnungsbesteck nach *Marbet-Winterstein*, 2. Auflage, S. 4

2. Heparintoleranztest. Vereinfachte Methodik, bei der mit Vollblut und nur einer Heparinkonzentration gearbeitet wird; s. *Marbet, R.*, und *Winterstein, A.*: Heparintoleranztest. Broschüre.

3. Bestimmung von Faktor VII, s. hiezu *Marbet, R.*, und *Winterstein, A.*: Faktor VII. Broschüre.

4. Bestimmung von Prothrombin. Die exakte Bestimmung des wahren Prothrombingehaltes ist ein noch ungelöstes Problem, die bisherigen Methoden berücksichtigen die Fehlermöglichkeiten durch Aktivatoren und Inhibitoren der Gerinnung nicht genügend. Die besten Resultate erhält man immer noch mit Zweistufenmethoden.

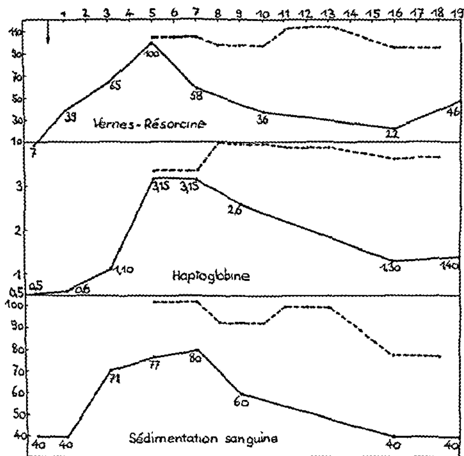


Fig 1 a Après un accouchement normal

Après un accouchement simple il y a bien quelques perturbations, mais elles sont limitées, de courte durée, un peu analogues à la maladie opératoire. Puis tout revient à la normale, ce qui s'exprime quantitativement par les chiffres suivants

Vernes-résorcine	=	30
Indice d'haptoglobine	=	1
Vitesse de sédimentation	=	20

Dès l'apparition d'une thrombose, ces chiffres s'élèvent plus ou moins considérablement Si l'on veut mesurer numériquement ce qui appartient à la pathologie, il faut soustraire du chiffre donné par le test le chiffre correspondant au taux normal C'est ce que nous avons appelé *«extra-protéine pathologique» ou «extra-protéine d'alarme»* Sous l'influence du traitement, la dégradation des extra-protéines pathologiques se fait plus ou moins rapidement. Le Vernes-résorcine, qui est le test le plus précocement perturbé, est aussi celui qui diminue le plus vite pour marquer la guérison. Celle-ci ne peut être affirmée et considérée définitive sans risque de récidive qu'après le retour des tests à la normale.

Toutes ces données ont été développées dans nos travaux antérieurs. Dans la présente communication nous rapportons les résultats de l'analyse quantitative des courbes d'évolution des extra-protéines pathologiques. Le dépouillement de 60 de nos observations où ces trois tests ont été conjointement étudiés, a fait ressortir les faits suivants:

III. Wirkungsweise verschiedener Gerinnungsfaktoren, insbesondere von Faktor V und Faktor VII. Demonstration einer *Thromboplastinzeit* von 3½ Sekunden.

IV. Erläuterung eines neuen Gerinnungsschemas, gemäß welchem der Gerinnungsprozeß in 5 Stufen eingeteilt wird.

V. Neue Methode zur *quantitativen* Messung fibrinolytisch wirkender Agentien.

Résumé. I. Contrôle de l'*effet du traitement* aux anticoagulants: 1. Détermination du temps de thromboplastine (dit dosage de la prothrombine): a) Méthode «bed-side», selon *Marbet-Winterstein*; b) microméthode. 2. Test de la tolérance à l'héparine (simplifié selon *Marbet-Winterstein*). 3. Détermination du facteur VII. 4. Méthode à deux phases pour le dosage de la prothrombine. 5. Détermination du *temps d'antithrombine* selon *Marbet-Winterstein*. 6. Dosage néphélométrique de l'héparine dans l'urine (en employant le 2-diméthyl-aminométhyl-dibenzofurane).

II. Nouvelle méthode pour déterminer le moment où commence la coagulation.

III. Mode d'action de divers facteurs de *coagulation*, en particulier du *facteur V et du* facteur VII. Démonstration d'un *temps* de thromboplastine de 3½ secondes.

IV. Mention d'un nouveau *schéma* de coagulation où le processus de la coagulation est réparti en cinq phases.

V. Nouvelle méthode de *mesure quantitative* des agents fibrinolytiques.

Summary. I. Control of anticoagulant therapy. 1. Determination of thromboplastin time (so-called prothrombin determination): a) Bed-side method of *Marbet-Winterstein*; b) micromethod. 2. Heparin tolerance test (*simplified by Marbet-Winterstein*). 3. Determination of factor VII. 4. Two-stage method *for determination* of prothrombin *time*. 5. Determination of antithrombin time after *Marbet-Winterstein*. 6. Nephelometric determination of heparin in urine (*employing the* 2-dimethyl-aminomethyl-dibenzofurane).

II. New method for the *determination of the beginning of clotting*.

III. Action of different clotting factors, *particularly of factor V* and *VII*. Demonstration of a thromboplastin time of 3½ seconds.

IV. Explanation of a new *clotting scheme in which the* coagulation process is divided into 5 stages.

V. New method for quantitative measurement of fibrinolytic agents.

Intérêt de quelques réactions protéiniques au cours de la maladie thrombo-embolique du post-partum

Application au contrôle de son évolution et de son traitement

J. Choukroun

Baudeloque-Laboratoire de Recherches et Institut National d'Hygiène, Paris (France)
Directeur: Prof. E. Lévy-Solal

Toute phlébite survenant au cours du *post-partum entraîne de profondes* perturbations dans l'équilibre des protéines plasmatiques. Celles-ci se *reflètent dans trois tests* principaux:

–

–

– la vitesse de

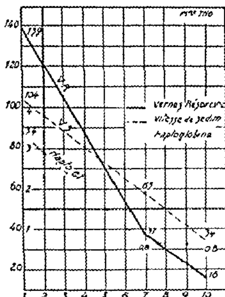


Fig. 3. Diminution extrêmement rapide des extra-protéines dès le début du traitement.

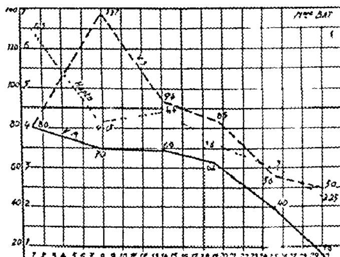


Fig. 4. Les courbes d'haptoglobine et de Vernes-resorcine marquent un plateau après la dernière injection d'héparine.

Définition et exemple de la demi-vie On appelle demi-vie d'une extra-protéine donnée le temps nécessaire à la diminution de moitié de cette extra-protéine à partir du point maximum.

Chez une de nos malades, prenons comme exemple une extra-protéine, l'haptoglobine

Indice d'haptoglobine initial	= 4,2
Extra-haptoglobine pathologique	= 4,2—1 = 3,2
Moitié de l'extra-haptoglobine	= 3,2:2 = 1,6
4,2—1,6 = 2,6	

Sur la courbe de cette malade on constate que ce chiffre est atteint le 6e jour Dans cette observation clinique, le temps de diminution de moitié de l'extra-protéine ou demi-vie a donc été de 6 jours.

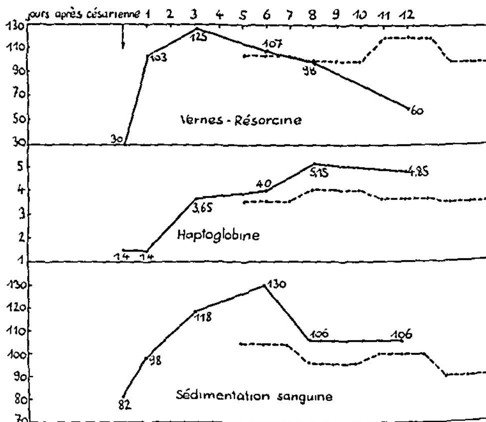


Fig 1 b Après une opération césarienne

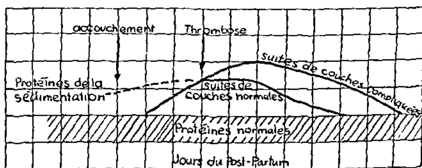


Fig. 2. Evolution théorique d'une extra-protéine d'alarme au cours du post-partum normal ou compliqué de phlébite. Voir aussi *Lévy-Solal*, p. 614, fig 2.

I

star

Or, cette double notion se trouve correspondre à deux repères déjà utilisés par de nombreux auteurs dans l'étude des éléments radio-actifs: *la demi-vie et le catabolisme hebdomadaire.*

Au début de la thrombose 130
8 jours après 45

$$\text{Catabolisme hebdomadaire} = \frac{130-45}{130-30} = 100 = 85\%.$$

2. *Dans un deuxième groupe de faits:* Nous avons observé que la dégradation était lente, et que deux éventualités pouvaient en résulter. Cette lenteur de régression peut se marquer, soit par un plateau, soit par une ascension qui indique une rechute de la maladie. Ces constatations correspondant aux susceptibilités individuelles au traitement standard, doivent nous conduire à modifier la thérapeutique.

- soit en prolongeant les injections d'héparine,
- soit en changeant d'anti-vitamine K (*phényl-indane-dione, dicoumarol, tromexane*).
- soit en luttant contre le spasme artériel (infiltrations novocaîniques),
- soit en associant les antibiotiques etc

Habituellement on se borne au contrôle de la *coagulation*, mais la *maladie étant plus* complexe, ce qu'il faut, c'est contrôler l'efficacité globale de *l'acte médical.*

3. *Depuis l'application des données précédentes* Nous avons obtenu dans tous les cas récemment traités une guérison rapide.

Badin, J., et Choulroun, J. Sem Hôp. Paris 1950, n° 26, 6 avril, 1950, n° 27, 10 avril, Afr. franç chir. 1950, n° 5. – *Lévy-Solal, E., Badin, J., et Choulroun, J* Rev Praticien 2, n° 21 (1952). – *Lévy-Solal, E., Badin, J., et Mme Robert-Venes* Gynéc et Obstét 48, n° 3 (1949)

Résumé et conclusion. Ayant antérieurement montré que certains constituants des protéines plasmatiques augmentaient considérablement dès le début des thromboses du post-partum et précisant la partie physiologique de ces éléments, l'auteur montre tout l'intérêt des notions de demi-vie et de catabolisme hebdomadaire des extra-protéines pour juger de l'efficacité du traitement anti-phlébitique, pour y apporter le correctif et le complément thérapeutique nécessaire, en un mot pour traiter la maladie non dans une seule de ces manifestations, *le caillot*, mais dans toute sa complexité.

Summary. The increase of certain plasmatic proteins in the beginning of postpartal thrombosis is reported. The notions "half-life" (demi-vie) and "hebdomadal catabolism" (catabolisme hebdomadaire) of these extraproteins are therefore important for antithrombotic *treatment, enabling necessary corrections and therapeutic complements.* Thus we do not treat only one single manifestation of the disease, the forming of the coagulum, but its entire complexity

Zusammenfassung. Es wird das Ansteigen bestimmter Plasmaproteine beim Beginn einer postpartalen Thrombose besprochen. *Die Begriffe «Halbwertzeit» (demi-vie) und «wochentlicher Umsatz»* (catabolisme hebdomadaire) dieser Extraproteine sind deshalb fur die Behandlung von Bedeutung, da notwendige Anderungen oder therapeutische Ergänzungen vorgenommen werden konnen *Auf diese Weise kann die Erkrankung nicht nur in einer* ihrer Manifestationen, der Gerinnselbildung, sondern als Ganzes behandelt werden.

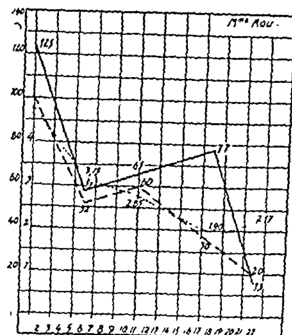


Fig 5a

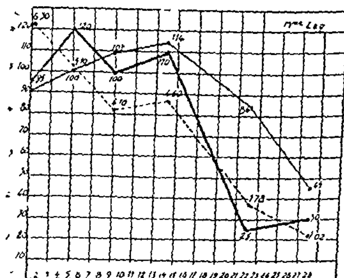


Fig 5b.

Fig. 5a et b. Les courbes de l'haptoglobine et du test à la résorcine qui ont présenté une chute au cours de l'héparinisation marquent une reprise de la maladie dans les jours qui suivent la dernière injection d'héparine

Définition et exemple du catabolisme hebdomadaire. Nous appelons catabolisme hebdomadaire le pourcentage de dégradation de l'extra-protéine au bout de 8 jours.

de [illegible]
cent pour [illegible]
exemple la réaction de Vernes-résorcine·

La gravité de ces 84 cas est variable; 71 accidents bénins ont guéri par simple arrêt ou réduction des doses; 8 accidents plus sérieux ont nécessité l'usage de transfusions et de vitamine K. Enfin 5 ont été mortels (0,37% des 1334 cas). Chaque fois la mort était due à une hémorragie cérébrale ou cérébro-méningée. Il y avait dans 3 de ces 5 cas des lésions des artères sylviennes antérieures au traitement et, dans 4 cas, une hypertension artérielle (tableau 1).

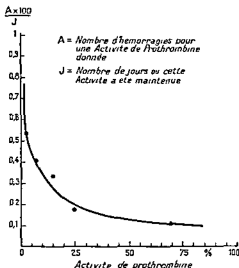


Fig. 1 Relation entre la fréquence des hémorragies et la baisse de l'activité de prothrombine

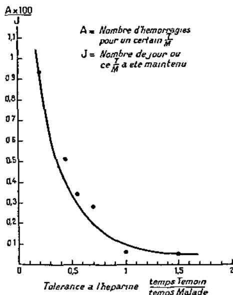


Fig. 2. Relation entre la fréquence des hémorragies et la diminution de la tolérance à l'héparine in vitro (la tolérance à l'héparine est ici représentée par l'index de coagulabilité, rapport du temps-témoin au temps du malade = T/M).

5. ZWISCHENFÄLLE
ACCIDENTS - SIDE-EFFECTS AND COMPLICATIONS

Mécanismes des accidents hémorragiques observés au cours de 1500 traitements anticoagulants

J. L. Beaumont et A. Tarrit
Hôpital Boucicaut, Paris (France) – Directeur: Prof. J. Lenègre

Les hémorragies sont le principal danger de l'administration des médicaments anticoagulants. Il n'existe pas actuellement de méthode simple qui permette de les prévoir avec certitude. *1500 traitements anticoagulants* ont été conduits à l'Hôpital Boucicaut entre juillet 1950 et mai 1954, sous le contrôle systématique de l'activité de prothrombine (*Quick*) et de la tolérance à l'héparine in vitro (*Soulier* et *Le Bolloch*).

Les 1500 cas comprennent· 842 hommes et 658 femmes, ayant un âge moyen de 50,17 années. La maladie en cause est le plus souvent cardiaque. 652 cardiopathies artérielles (dont 166 infarctus myocardiques récents); 450 cardiopathies valvulaires, 201 cardiopathies diverses; 155 *phlébites et*

marine, 133 fois, la phénylindanedione, 24 fois, le G 23350.

La durée moyenne des traitements est de 27,01 jours, avec un total de 40,522 jours.

99 hémorragies, bénignes ou graves, ont été observées au cours de ces 1500 traitements (6,6%): 15 sont imputables à l'héparine; 84 sont imputables à une antivitamine K (6,2% des 1334 cas).

Tableau I
Hémorragies observées au cours de 1334 traitements par les antivitamines K

Nature de l'hémorragie	Nombre des cas	en %	% des 1334 traitements	Crase sanguine dans les 48 heures							Evolution de l'hémorragie
				?	Prothrombinémie %			Tolérance à l'héparine			
					≥31	30–11	≤10	>2T	T2-T	< T	
Hématurie	27	32,5	–	1	3	17	6	18	6	2	Guérison
Hémorr. intestin. .	9	10,7	–	–	1	8	–	1	6	2	Guérison
Hématémèse . . .	1	1,1	–	–	–	1	–	1	–	–	Guérison
Epistaxis . . .	8	9,5	–	–	1	6	1	6	2	–	Guérison
Hématome . . .	10	11,9	–	–	2	7	1	1	7	2	Guérison
Hémarthrose . . .	2	2,3	–	–	–	2	–	1	1	–	Guérison
Hémorr. cérébrale .	6	7,1	–	–	2	1	3	3	2	1	5 morts
Hémorr. pleurale .	9	10,7	–	1	1	4	3	4	3	1	Guérison
Hémorr. péricard. .	1	1,1	–	–	1	–	–	1	–	–	Guérison
Hémoptysie . . .	1	1,1	–	–	1	–	–	–	1	–	Guérison
Métrorragies . . .	2	2,3	–	–	–	1	1	1	1	–	Guérison
Hémorragie Noy. IV	1	1,1	–	–	–	1	–	–	1	–	Guérison
Purpura	7	8,3	–	–	–	7	–	1	5	1	Guérison
Total	84		6,2	2	12	55	15	38	35	9	*5 morts**
en % de 82 cas . .					14,6	67,07	18,2	46,3	42,6	10,9	

* = 0,37% de 1334 traitements

b) Une relation existe entre la fréquence des hémorragies et le degré de modification de la tolérance à l'héparine in vitro ou de l'activité de prothrombine. Elle peut être mise en évidence si l'on rapporte le nombre de saignements observés pour une activité de prothrombine ou une tolérance à l'héparine données, au nombre de jours où des valeurs ont été maintenues au cours des 1334 traitements. Ce rapport indique que les hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la coagulation est plus troublée. Il indique aussi que l'éventualité d'une hémorragie est faible, même lorsque l'activité de prothrombine est inférieure à 10% ou la tolérance à l'héparine in vitro fortement perturbée. Il montre enfin que le saignement est possible en dehors de toute action anticoagulante décelable (fig. 1 et 2).

c) Certains types de saignements surviennent lorsque les tests de coagulation sont très troublés (hématuries), d'autres paraissent indépendants de l'état de la coagulation (purpuras) (fig. 1 et 2).

Tableau 2

Facteurs qui favorisent les hémorragies chez les sujets soumis à un traitement anticoagulant

Facteurs adjuvants des hémorragies	Nombre de cas où ces facteurs ont joué un rôle	Nature des hémorragies	Mode d'action de ces facteurs adjuvants
Hypertension art. systémique	2	Hémorragie cérébro-méningée (2)	Altération vasculaire
Hypertension art. pulmonaire	1	Hemoptysie (1)	Altération vasculaire
Acide acetyl-salicylique et *dérivés*	5	*Hémorragie cérébrale (1)*, gingivorragie (1), hématurie (2), épistaxis (1)	*Allongement du temps de* saignement, hypoprothrombinémie
Quinidine et dérivés	2	Purpura (2)	Thrombopénie ± de la résistance capillaire
Infarctus viscéraux: pulmonaire	9	Hemothorax (9)	Lésion vasculaire locale, hypocoagulabilité secondaire
myocardique	3	Hemopericarde (3)	
cérébral	2	Hemorragie cérébrale (2)	
Lésion ulcérée gastrique	1	Hematémèse (1)	Altération vasculaire localisée
Lésion ulcérée intestinale	1	Melaena (1)	
Lésion *ulcérée* utérine	1	Métrorragie (1)	
Lithiase renale	2	Hématurie (2)	
Inflammation: coryza	1	Epistaxis (1)	
Diarrhee chloromycetine, terramycine, colite	5	Hémorragie intestinale (5)	*Vasodilatation, lésions* vasculaires
Traumatisme, *chirurgie*, injections i.m., insuffl. vésicale (clearance), choc	16	Hemarthrose (2) Hématome (12) Hematurie (2)	Lésions vasculaires
Total	51 = 51,5% de 99		

da.

K. Elle met en évidence les points suivants:

a) La tolérance à l'héparine in vitro (16,3% des mesures dépassent la zone dangereuse) indique plus fréquemment le danger que la mesure de l'activité de prothrombine (18,2% des mesures seulement indiquent une activité de prothrombine inférieure à la normale).

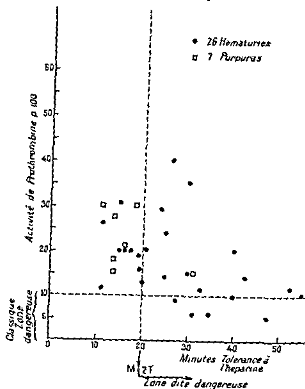


Fig. 3. Tolérance à l'héparine in vitro et activité de prothrombine observées dans les 48 heures qui précèdent 26 hématuries et 7 purpuras.

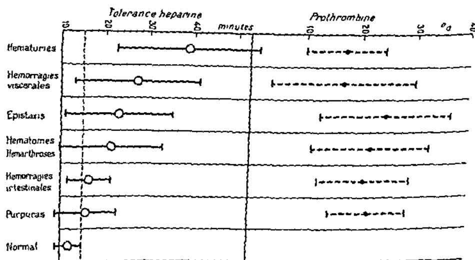


Fig. 4. Activité de prothrombine et tolérance à l'héparine in vitro observées dans les 48 heures qui précèdent divers types d'hémorragies. Moyenne et écart-type pour chaque groupe.

Summary. The ethyl ester of bishydroxycoumarin and phenylindanedione have been

ing the tolerance test of heparin in vitro ...
times occur in the course of treatment may be due to three main mechanisms:

1. Excessive hypocoagulability due either to overdosage of the medicament or to a *spontaneous hypocoagulability superimposed on a therapeutic hypocoagulability (cases* of myocardial infarction). Hæmorrhages of this type can be foreseen by the tolerance test for heparin in vitro

2 A general disturbance of hæmostasis of some other origin involving the capillaries or platelets associated with the therapeutic hypocoagulability Hæmorrhages of this type can be avoided by complete investigation of hæmostasis in every patient before treatment is begun.

3. A local disturbance of hæmostasis associated with the therapeutic hypocoagulability (trauma, intestinal ulceration, etc). Hæmorrhages of this type will be avoided when the risks become common knowledge.

Zusammenfassung. Seit 4 Jahren werden im Hôpital Boucicaut Dicumarinathylester und Phenylindandion *gebraucht. Die mit diesen Substanzen erreichte gerinnungshemmende* Wirkung wird systematisch durch die Messung der Prothrombinaktivitat und der Heparintoleranz in vitro uberwacht. Unsere Erfahrung weist auf drei verschiedene Mechanismen

zukommt, verursacht ist (wie dies z B. der Fall ist beim Myokardinfarkt). Die Blutungen dieser Art werden mit Hilfe des Heparintoleranztests in vitro erfaßt

2 *Das* Zusammentreffen einer therapeutisch verminderten Gerinnbarkeit mit einer allgemeinen Storung der Hämostase, die auf einer Storung der Kapillaren oder Blutplattchen beruht. Solche Blutungen kann man durch eine komplette Untersuchung des Blutstillungsvorganges jedes Kranken vor der Behandlung vermeiden

3 Zusammentreffen einer therapeutisch verminderten Gerinnbarkeit mit einer lokalen Storung der Hamostase (Trauma, Geschwure des Gastrointestinaltraktes). Man wird solchen Blutungen vorbeugen konnen, wenn die Gefahren rechtzeitig erkannt werden

Verminderung des Blutungsrisikos durch individuell variierte Dosierung der Antikoagulantien und Therapievorschläge bei Blutungszwischenfällen

C. Sartori

Chirurgische Abteilung des Stadtischen Krankenhauses Munchen rechts der Isar (Deutschland)
Chefarzt: Prof. G. Maurer

... -ombosetherapie oder
Kontrollmethode. In

D'autres facteurs favorables au saignement sont retrouvés dans 51,5% des 99 cas.

a) Les accidents sont 2 fois plus fréquents chez les hypertendus (11,8% d'hémorrag contre 6,6% pour les 1500 malades).

b) L'association au traitement d'acide acétyl-salicylique (à doses supérieures à 6 g), de dérivés de la quinidine.

c) Toutes les causes de lésions ou d'irritation vasculai…

… ils modifient l'hémostase soit par action directe sur la coagulatio du sang, soit, plus souvent, par une action sur la paroi vasculaire ou capillaire, ou sur l fonction plaquettaire (tableau 2).

Les conclusions suivantes se dégagent de l'analyse des accidents hémorragiques observé au cours de 1500 traitements anticoagulants.

a) Le test de tolérance à l'héparine in vitro est un élément de prévision plus fidèle qu l'activité de prothrombine, parce qu'il explore, directement et dans son ensemble, la fonc tion de coagulation du sang dont dépend l'hémostase.

b) Les tests de coagulation quels qu'ils soient ne permettent pas de prévoir toutes le hémorragies, car beaucoup sont dues à l'altération d'un autre temps de l'hémostase (vascu- laire ou plaquettaire)

c) Chez les sujets soumis au traitement … mécanismes principaux

… ment, soit à une hypo- … (cas de l'infarctus myocardique par exemple).

2. Association à une hypocoagulabilité thérapeutique d'un trouble général de l'hémostase portant sur la plaquette ou le vaisseau (hypertension artérielle, acide acétyl-salicylique, hydro-quinidine)

3. Association à l'hypocoagulabilité thérapeutique d'un trouble local de l'hémostase (traumatisme, ulcération digestive, etc.).

Beaumont, J.-L., Maurice, P., Rogowsky, M., et Lenègre, J. Sem. Hôp Paris 28, 1932 (1952). – *Quick, A. J.* J. Amer med. Ass. 110, 1658 (1938) – *Soulier, J. P., et Le Bolloch, A.-G.* Rev. Hémat 8, 148 (1950)

Résumé. L'ester éthylique de la dicoumarine et la phénylindanedione sont employés depuis quatre années à l'Hôpital Boucicaut Les traitements anticoagulants ainsi réalisés sont surveillés systématiquement par la mesure de l'activité de prothrombine et le test de tolérance à l'héparine in vitro. L'expérience acquise montre que les hémorragies, qui surviennent parfois au cours du traitement, peuvent répondre à trois mécanismes principaux:

1. Hypocoagulabilité exagérée qui est due: soit à un surdosage du médicament, soit à …

tolérance à l'héparine in vitro.

2. Association à l'hypocoagulabilité thérapeutique d'un trouble général de l'hémostase, d'autre origine, portant sur le capillaire ou la plaquette. Les hémorragies de ce type peuvent être évitées par un examen complet de l'hémostase chez chaque malade avant le traitement

3. Association à l'hypocoagulabilité thérapeutique d'un trouble local de l'hémostase (traumatismes, ulcérations digestives par exemple). Les hémorragies de ce type pourront être évitées lorsque ces dangers seront connus de tous.

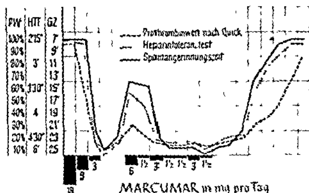


Abb. 1

thrombingehalt nicht unter 10–15% sinken die therapeutische Breite derartiger Präparate ist somit äußerst gering Zur Einhaltung dieses schmalen therapeutischen Bereiches ist eine sehr sorgfältige, individuell variierte Dosierung erforderlich. Ein Beispiel unserer Dosierung ist in Abb. 1 festgehalten. Die Initialdosis beträgt in der Regel 6 Tabletten Marcumar am ersten und 3 Tabletten am zweiten Tag Ist dann der Prothrombinwert noch über 20%, wird eine weitere Tablette gegeben liegt er unter 20%, nur eine halbe. Steigt der Prothrombingehalt im Verlauf der Behandlung wieder an, wie z. B. hier über 30%, so ist eine relativ hohe Dosis, mindestens 1½–2½ Tabletten erforderlich Die Erhaltungsdosis betrug bei unserem chirurgischen Krankengut in der Regel ½–1 Tabletten pro Tag Stärkeres Absinken des Prothrombingehaltes kann eine Dosierungspause von 1–2 Tagen erforderlich machen Es ist dabei zu berucksichtigen, daß die volle Wirkung der jeweiligen Dosis bzw. Pause frühestens in 36 Stunden zu erwarten ist Die entsprechende Tagesdosis, also auch die 6 Tabletten am ersten Tag, muß immer auf einmal eingenommen werden.

Nun zur Frage der cumarinbedingten Blutungen Vielfach läßt sich zu ihrer Erklärung eine Überdosierung oder eine Hyperreaktion nachweisen vor allem dann, wenn die Behandlung schon eine Woche oder länger dauert In anderen Fällen aber kommt es zu einer Blutung bei Prothrombinwerten um oder über 20%, auch der Heparintoleranztest zeigt keine stärkere Hypokoagulämie an Derartige Blutungen sind nur aus der direkten Einwirkung der Cumarine auf das Kapillarsystem zu erklären. Dabei braucht eine gewisse Anfälligkeit des Kapillarsystems vor Beginn der Behandlung noch nicht nachweisbar zu sein, zur Auslösung einer Blutung genügt dann die geringste Noxe, wie sie z. B. jede Cumarinbelastung darstellt

In einer Reihe von Arbeiten wurde die graduell verschiedene Kapillartoxizität speziell der *Dicumarine untersucht* *Wir prüften die Kapillartoxizität des Marcumar*, eines Monocumarins, an 160 Fällen durch regelmäßige Untersuchung des Urins, Bestimmung der Blutungszeit, Kontrolle des Augenhintergrundes mit dem Ophthalmoskop und Bestimmung der Kapillarresistenz mit dem Kapillarresistometer nach *Kuchmeister*. Einen schwach positiven Ausfall dieser Kuchmeisterschen Saugprobe fanden wir während der Therapie nur einmal bei einer 92jährigen Patientin, die auch einmal ein kurzes spontanes Nasenbluten hatte, eine stärkere Hämaturie zeigte sich bei einem Patienten mit einer Pyelonephritis, die auch bei Prothrombinwerten über 60% weiterbestand; eine bedeutungslose Mikrohämaturie von 1–2 Erythrocyten pro Gesichtsfeld im Mikroskop zeigte sich in 4 Fällen. Eine Verlängerung der Blutungszeit nach Schnepperstich in die Fingerbeere oder eine Blutung bzw. ein Ödem im Augenhintergrund sahen wir in keinem Fall Wundblutun-

der Prothrombinzeit,
des Heparintoleranztests und
der Spontangerinnungszeit.

Wir wandten ein halbes Jahr lang alle drei Methoden gleichzeitig an und durfen ihre Brauchbarkeit für die Praxis einer kritischen Betrachtung unterziehen·

Die Bestimmung der Prothrombinzeit zeigt uns die Reaktion des Organismus auf Cumarinderivate, nicht immer aber die wahre Gerinnungsvalenz des Blutes an. Wir verwendeten die von M

digende Ergebnisse.

nach *Quick*, nicht di

Ausführung des Heparintoleranztests zur Kontrolle der Cumarintherapie empfohlen, da durch ihn alle Faktoren der Blutgerinnung, also auch die Antithrombine, erfaßt werden; er stellt somit ein Maß für die Blutgerinnung im Zeitraffertempo dar. Wir arbeiteten auch hier mit einer von *Marbet* und *Winterstein* entwickelten Modifikation, deren Normalwert 2 Min. 15 Sek. beträgt, bei einem auf 20% gesenkten Prothrombingehalt des Blutes ergibt sich durchschnittlich ein Wert von 4 Min. 30 Sek

Die Spontangerinnungszeit wurde immer mit Venenblut nach der Methode Lee-White bestimmt; für die Genauigkeit dieser Methode ist die Verwendung von Venenblut und sofortige Umleerung in ein Gläschen, das auf konstanter Temperatur gehalten werden kann, unerläßlich. Darin liegen auch die Nachteile dieser Kontrollmethode: Sie ist sehr zeitraubend, und bei stark verlängerten Gerinnungszeiten ist die Einhaltung konstanter Temperaturverhältnisse sehr schwierig.

Zur Kontrolle der Cumarintherapie in der Praxis genügt die regelmäßige Bestimmung des Prothrombingehaltes im Blut 3mal wochentlich. Wir richteten uns in der Dosierung des bei uns verwendeten Marcumar ausschließlich nach dem jeweils ermittelten Prothrombinwert nach Quick und sahen dabei keine Zwischenfälle Zur Erkennung einer trotz Senkung des Prothrombingehaltes auf ein therapeutisch günstiges Niveau möglichen Hyper- oder Hypokoagulämie ist der Hepar

ergibt sich aus dieser Tatsache

toleranztests. Bei einer längere

lich die Bestimmung des Hepar

Eine regelmäßige Bestimmung der Spontangerinnungszeit wird wegen der angegebenen technischen Schwierigkeiten nur in Sonderfäl

Sehr interessant ist die Tatsache, daß die

der Spontangerinnungszeit nicht parallel zur

In Abb. 1 ist der durch die Gabe von 18 und 9 mg Marcumar an 2 Tagen bedingte Abfall des normalen Prothrombingehaltes im Blut auf 22% dargestellt, die Spontangerinnungszeit beträgt etwas über 20 Min, der Heparintoleranztest knapp 4 Min. 30 Sek. Sinkt der Prothrombingehalt wesentlich unter 20%, werden

gert. Steigt der Prothrombinge

gerinnungszeit auf 12–14 Min

des Prothrombingehaltes werd

4 Min. 30 Sek

sind, genau überein.

Zur Therapie oder Prophylaxe thrombotischer Erkrankungen ist also, bei Verwendung von Cumarinderivaten, eine Senkung des Prothrombingehaltes unter 25–30% unbedingt erforderlich. Anderseits aber soll wegen der damit verbundenen Blutungsgefahr der Pro-

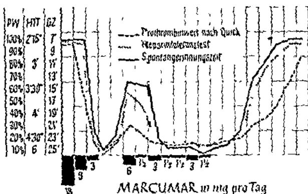


Abb. 1

thrombingehalt nicht unter 10–15% sinken, die therapeutische Breite derartiger Präparate ist somit äußerst gering. Zur Einhaltung dieses schmalen therapeutischen Bereiches ist eine sehr sorgfältige, individuell variierte Dosierung erforderlich. Ein Beispiel unserer Dosierung ist in Abb. 1 festgehalten: Die Initialdosis beträgt in der Regel 6 Tabletten Marcumar am ersten und 3 Tabletten am zweiten Tag. Ist dann der Prothrombinwert noch über 20%, wird eine weitere Tablette gegeben, liegt er unter 20%, nur eine halbe. Steigt der Prothrombingehalt im Verlauf der Behandlung wieder an, wie z. B. hier über 30%, so ist eine relativ hohe Dosis, mindestens 1½–2½ Tabletten erforderlich. Die Erhaltungsdosis betrug bei unserem chirurgischen Krankengut in der Regel ½–1 Tabletten pro Tag. Stärkeres Absinken des Prothrombingehaltes kann eine Dosierungspause von 1–2 Tagen erforderlich machen. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß die volle Wirkung der jeweiligen Dosis bzw. Pause frühestens in 36 Stunden zu erwarten ist. Die entsprechende Tagesdosis, also auch die 6 Tabletten am ersten Tag, muß immer auf einmal eingenommen werden.

Nun zur Frage der cumarinbedingten Blutungen. Vielfach läßt sich zu ihrer Erklärung eine Überdosierung oder eine Hyperreaktion nachweisen, vor allem dann, wenn die Behandlung schon eine Woche oder länger dauert. In anderen Fällen aber kommt es zu einer Blutung bei Prothrombinwerten um oder über 20%, auch der Heparintoleranztest zeigt keine stärkere Hypokoagulämie an. Derartige Blutungen sind nur aus der direkten Einwirkung der Cumarine auf das Kapillarsystem zu erklären. Dabei braucht eine gewisse Anfälligkeit des Kapillarsystems vor Beginn der Behandlung noch nicht nachweisbar zu sein, zur Auslösung einer Blutung genügt dann die geringste Noxe, wie sie z. B. jede Cumarinbelastung darstellt.

In einer Reihe von Arbeiten wurde die graduell verschiedene Kapillartoxizität speziell der Dicumarine untersucht. Wir prüften die Kapillartoxizität des Marcumar, eines Monocumarins, an 160 Fällen durch regelmäßige Untersuchung des Urins, Bestimmung der Blutungszeit, Kontrolle des Augenhintergrundes mit dem Ophthalmoskop und Bestimmung der Kapillarresistenz mit dem Kapillarresistometer nach *Kuchmeister*. Einen schwach positiven Ausfall dieser Kuchmeisterschen Saugprobe fanden wir während der Therapie nur einmal bei einer 92jährigen Patientin, die auch einmal ein kurzes spontanes Nasenbluten hatte, eine stärkere Hämaturie zeigte sich bei einem Patienten mit einer Pyelonephritis, die auch bei Prothrombinwerten über 60% weiterbestand; eine bedeutungslose Mikrohämaturie von 1–2 Erythrocyten pro Gesichtsfeld im Mikroskop zeigte sich in 4 Fällen. Eine Verlängerung der Blutungszeit nach Schnepperstich in die Fingerbeere oder eine Blutung bzw. ein Ödem im Augenhintergrund sahen wir in keinem Fall. Wundblutun-

gen oder Spontanhämatome waren bei diesen 160 Patienten auch nicht zu beobachten. Bei einer weiteren Gruppe von 15 Patienten, deren Grundleiden, *maligne Geschwülste verschiedener Lokalisation*, an sich eine bedingte Kontraindikation der Cumarinbehandlung darstellen, fanden wir 2 Mikrohämaturien und 2 Blutungen verschiedener Art. In diesen 2 Fällen war auch der Kuchmeister-Test eindeutig positiv und die Blutungszeit verlängert. Besonders zu bemerken ist, daß bei unseren 175 Fällen vielfach der Prothrombingehalt des Blutes unter 10% absank und der Heparintoleranztest des öfteren mit 8–9 Min. eine deutliche Hypokoagulämie anzeigte. Daß es in diesen Fällen zu keiner Blutung kam, mag daran liegen, daß es sich dabei um Patienten handelte, deren Kapillarsystem eine derartige Belastung ohne weiteres aushielt.

Wenn nun auch das Blutungsrisiko bei der Cumarinbehandlung durch Anwendung exakter Kontrollmethoden, individuell abgewandelte Dosierung und Verwendung von Präparaten mit geringer Kapillartoxizität nicht sehr groß ist, muß man doch alle Möglichkeiten kennen, eine eventuell eintretende Blutung zu beherrschen.

Zur Hebung der Kapillarresistenz und Verminderung der Kapillarpermeabilität ist die Verwendung von Vitamin C, P und Rutin angezeigt; von *außen zugängliche Blutungen*, wie solche aus einer Wunde, aus der Nase oder dem Magendarmtrakt, können durch lokale Verwendung von Thrombinpräparaten angegangen werden. Einen sehr wesentlichen Fortschritt bedeutete die Synthese des Vitamins K_1 (*Konakion*). Die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt dieses Präparates beträgt, da es über den Leberstoffwechsel wirkt, 3–6 Stunden. Von der Gabe sehr hoher Dosen [illegible]
oder eine stärkere Wirkung erwarten. Die [illegible]
ist in erster Linie vom Prothrombinausga[illegible]
rer Anstieg, wenn dieser Ausgangswert 10% beträgt, nach der Gabe von 2 bzw. 5 mg Vitamin K_1, nicht nur relativ, sondern auch absolut als wenn der Ausgangswert 20% beträgt. Diese kleinen Dosen dürften im allgemeinen ausreichen, bei der Gabe von 10 mg erfolgt im Laufe mehrerer Stunden ein Anstieg auf 70–80%, noch höhere Dosen werden in der Leber gespeichert und treten erst i[illegible]

Mit dem Präparat ACC 7[illegible]
Handel, das den durch die C[illegible]
des Blutes schlagartig heben [illegible]
um diese zum Stillstand zu [illegible]
auf alle Fälle zur Überbrückung der Latenzzeit des Konakion. Von der eben beschriebenen günstigen Wirkung des ACC 76, die innerhalb von 15 Min. eintritt, konnten wir uns in 2 Blutungsfällen infolge von Überdosierung von anderer Seite selbst überzeugen.

Zusammenfassung. Besprochen werden die drei gleichzeitig angewandten Kontrollmethoden: Prothrombinwertbestimmung, Heparintoleranztest sowie Spontangerinnungszeit, und ihre Brauchbarkeit wird kritisch betrachtet. Die Notwendigkeit zur Einhaltung des sogenannten therapeutischen Optimums von 15–25% nach Quick wird begründet, und Richtlinien zur individuellen Dosierung werden angegeben.

Die wirksame Minimaldosis von Vitamin K_1 (Konakion) bei verschiedenen Prothrombinausgangswerten wurde ermittelt. Zur Überbrückung der Latenzzeit bewährte sich ein Convertinkonzentrat.

Résumé. Critique de l'utilité et exposé des trois méthodes suivantes employées simultanément: détermination du taux de prothrombine, test de tolérance à l'héparine et temps de coagulation spontanée. Justification de la nécessité de maintenir le temps de Quick au niveau thérapeutique optimum, c'est-à-dire entre 15% et 25%, avec directives de dosage

individuel. Détermination de la dose minimum et suffisante de vitamine K_1 (konakion) selon les différents taux de prothrombine. En attendant l'effet du konakion, un concentré de convertine a été appliqué avec succès.

Summary. Three simultaneously used methods of control are reported: determination of prothrombin level, heparin tolerance test and spontaneous clotting time. Their usefulness is critically examined. Necessity to maintain the so-called therapeutic optimum of 15 to 25% (Quick) is proved and terms of reference of individual dosage are given. The effective minimal dose of vitamin K_1 (konakion) in different prothrombin levels was ascertained. To bridge the latent period a convertin concentrate has proved to be useful.

Diskussion

R Marx, Munchen (Deutschland): Die durch Cumarinderivate bedingte verminderte Gerinnungsvalenz des Blutes kann bei Blutungszwischenfällen durch intravenose Injektion eines von mir und

als Dicumarin-Sofort-Antidot. Es ist mit ihm moglich, bei leichteren Blutungen ohne wesentliche Gefahr eines Thromboseruckfalles sogar ohne K_1-Medikation auszukommen, bei schweren Blutungen die Latenzzeit bis zum Eintritt der K_1-Wirkung zu uberbrucken. In jedem Laboratorium, das auf Prothrombinzeitbestimmung oder auf den Douglas-Biggs-Macfarlane-Test eingestellt ist, kann man

Hämorrhagische und allergische Zwischenfälle während der Behandlung mit antikoagulierenden Substanzen

M. Bianchi

Universitätsfrauenklinik Genua (Italien) – Direktor. Prof. E Maurizio

Wie *Maurizio* kurzlich beschrieben hat, sind die hamorrhagischen und die allergischen Zwischenfälle, die während einer Behandlung mit antikoagulierenden Substanzen auftreten können, noch sehr große Übelstande und von großter klinischer Bedeutung. Die Resistenz gegenuber Antikoagulantien bei mit Vitamin K_1 behandelten Patienten und die Lungenembolien während der Verabreichung der Antikoagulantien sind dagegen weniger häufig. Daher verdienen die allergischen und hämorrhagischen Reaktionen bei Patienten, die mit Heparin und heparinverwandten Produkten und Dicumarin behandelt wurden, noch großte Aufmerksamkeit.

Im Dezember 1953 stellte *Maurizio* beim ersten Symposium uber die Probleme der Blutgerinnung fest, daß heutzutage bei der Behandlung der Thromboembolie die antikoagulierenden Substanzen im Mittelpunkt stehen Wenn aber die Antikoagulantien den Kardinalpunkt fur die moderne Therapie der Thrombose und der Lungenembolie bilden, so sind sie nach Auffassung der gynakologischen Schule von Genua auch der Kardinalpunkt fur die antithrombotische Prophylaxe, von der weit bessere *Erfolge zu erwarten sind als mit der* Heilbehandlung.

Die verschiedenen Formen der antikoagulierenden Prophylaxe, die in der Universitätsfrauenklinik von Genua durchgeführt werden, sind schon weitgehend vor diesem Gremium durch den Bericht von *Maurizio* dargestellt worden, ebenso wie in Italien und im Auslande durch Arbeiten unseres Institutes (*Maurizio*, *Bianchi* und *Malagamba*; *Bianchi*; *Feraboli* und *Malagamba*, *Malagamba*).

Es ist naturlich, daß, wenn die allein wirksame antikoagulierende Prophylaxe weitgehend in der postoperativen Gynäkologie und bei Wöchnerinnen durchgeführt wird, hämorrha- … es ist nicht zu verhindern, … Vorschrift geschieht, denn … ausgeahnt werden, aber sie ist nicht immer vor der Verabreichung sicher feststellbar.

Seit 1948 (*Blondet*) sind die antikoagulierenden Substanzen an der Universitätsfrauenklinik von Genua auf breiter Basis erprobt worden. Insbesondere wurden Heparin intravenös und intramuskulär, Thrombocid, Dicumarin, Biscumarinäthylacetat, und in letzter *Zeit Marcoumar verabreicht*

… Verabreichung antiallergischer Medikamente zum Abklingen gebracht werden.

Bei einem 3. Fall, der kurzlich von uns beobachtet wurde, trat eine allergische Reaktion auf, die sich in Hitzegefuhl, Übelkeit und urticariellen Storungen nach der ersten intramuskulären Heparinspritze (200 mg) äußerte. Es war nicht notig, irgendwelche Gegenmaßnahmen zu ergreifen.

Bei einem 4. Fall trat einige Stunden nach der Verabreichung von Marcoumar per os Übelkeit auf. In diesem Fall wurde von der weiteren Verabreichung des Medikamentes abgesehen und die Behandlung mit einem anderen Dicumarinderivat fortgeführt

Bei weiteren 6 Fällen traten hämorrhagische Zwischenfälle kleineren Ausmaßes ein, und zwar bei 4 Fällen nach Verabreichung von intravenösem Heparin und bei 2 Fällen nach der Verabreichung von Marcoumar. Bei einem dieser letzten Falle war es zweifelhaft, ob die Hypoprothrombinämie durch Marcoumar wirklich eine Komponente des hämorrhagischen Symptomkomplexes ist

Die hämorrhagischen Zwischenfalle nach Behandlung mit Heparin traten alle bei operierten Patientinnen mit (hinterer und vorderer) vaginaler Plastik auf, so daß wir, obgleich die Blutung schnell mit Protaminsulfat beherrscht werden konnte, mit der antikoagulierenden Behandlung bei diesen Patientinnen sehr vorsichtig geworden sind. Bei den andern beiden Fallen handelte es sich um Patientinnen, bei denen am 10. und 11. Tag nach der Laparotomie eine kleine vaginale Blutung auftrat, obgleich der Prothrombinindex uber dem hamorrhagischen Niveau lag.

Bei diesen Patientinnen hat sich mehr als das Vitamin K_1 per os, das mehrere Stunden braucht, um wirksam zu sein, K_1 intramuskulär wirksam erwiesen, besonders aber K_1 intravenös, ohne das nach unserer Ansicht keine antikoagulierende Behandlung mit Dicumarinpraparaten eingeleitet werden soll, besonders nicht mit solchen langsamer Wirkung.

Nach unserer Erfahrung liegen der Prozentsatz der allergischen Reaktionen ungefähr bei 1% und die hämorrhagischen Zwischenfalle bei ungefähr 2% fur alle mit Antikoagulantien behandelten Patientinnen. Eine bessere Auswahl der Patientinnen konnte diese Zahlen wohl herabsetzen, aber solche Nebenerscheinungen nicht vollständig beheben, die zum guten Teil, wie wir erwahnten, auf die Verschiedenheit der biologischen Antwort auf die Antikoagulantien zurückzufuhren sind.

Zusammenfassung. In der gynakologischen Klinik der Universitat Genua basiert die Prophylaxe der Thromboembolie post partum und post operationem ausschließlich auf der Verabreichung antikoagulierender Substanzen.

Der Gebrauch dieser Substanzen birgt ein Risiko, hauptsachlich hamorrhagischer und allergischer Natur, in sich. Es werden 3 Vorkommen hamorrhagischer Zwischenfalle und 3 Fälle allergischer Reaktionen besprochen, welche sich ereigneten, seitdem die antikoagulierende Behandlung in großem Maßstab angewandt wird. Diese Zwischenfalle konnten jedoch rasch beherrscht werden. Der Autor schließt mit der Versicherung, daß es besser sei, sich irgendeinem Risiko auszusetzen, als eine Operierte oder Wöchnerin, die man gerettet glaubte, an Lungenembolie zu verlieren

Résumé. A la Clinique d'Obstétrique et de Gynécologie de l'Université de Gênes, la prophylaxie des thromboembolies post partum et post operationem est exclusivement basée sur l'administration des substances anticoagulantes L'usage de ces substances cause pourtant certains risques, principalement d'ordre hémorragique et allergique. L'auteur cite

pulmonaire mortelle.

Summary. At the Obstetrical and Gynecological Clinic of the University of Genova, the prophylaxis of the thromboembolism post partum and post operationem is exclusively based

author concludes while affirming that it is preferable to run some risk than to see sudden death from pulmonary embolism.

Bianchi, M. Atti Congr. naz Ostet Ginec. Roma 1953 – *Bianchi, M*, und *Malagamba, G* Atti Congr. naz. Ostet. Ginec Roma 1953 – *Blondet, C* Folia gynaec (Pavia) 43, 3 (1948) – *Feraboli, M.*. und *Malagamba, G* Minerva med (Torino) 95, 1631 (1953) – *Malagamba, G* Zbl. Gynäk. 17, 659 (1953), 12, 171 (1954) – *Maurizio, E* Bericht 1 Symposium uber die mit der Blutgerinnung verbundenen Probleme, Genua 1953 (im Druck), Gazz med. ital 1954 (im Druck)

Les accidents d'intolérance à l'héparine

P Izarn

Clinique obstétricale de la Faculté de Médecine, Montpellier (France) – Prof. J Caderas de Kerleau

bénins et n'interdisent pas la poursuite du traitement anticoagulant par l'héparine, d'autres accidents sont dus à une véritable sensibilisation, soit vis-à-vis de l'héparine elle-même,

Die verschiedenen Formen der antikoagulierenden Prophylaxe, die in der Universitätsfrauenklinik von Genua durchgeführt werden, sind schon weitgehend vor diesem Gremium durch den Bericht von *Maurizio* dargestellt worden, ebenso wie in Italien und im Auslande durch Arbeiten unseres Institutes (*Maurizio*, *Bianchi* und *Malagamba*; *Bianchi*, *Feraboli* und *Malagamba*, *Malagamba*).

Es ist natürlich, daß, wenn die allein wirksame antikoagulierende Prophylaxe weitgehend in der postoperativen Gynäkologie und bei Wöchnerinnen durchgeführt wird, hämorrhagische und allergische Nebenerscheinungen ausgelöst werden. Das ist nicht zu verhindern, selbst wenn die Verabreichung der Antikoagulantien streng nach Vorschrift geschieht, denn die Reaktion des Patienten auf das Medikament kann zwar vorausgeahnt werden, aber sie ist nicht immer vor der Verabreichung sicher feststellbar.

Seit 1918 (*Blondet*) sind die antikoagulierenden Substanzen an der Universitätsfrauenklinik von Genua auf breiter Basis erprobt worden. Insbesondere wurden Heparin intravenos und intramuskulär, Thrombocid, Dicumarin, Biscumarinäthylacetat, und in letzter Zeit Marcoumar verabreicht.

Allergische Reaktionen stellten sich dabei in 4 Fällen ein. In 2 Fällen (*Bianchi*) trat die allergische Reaktion mit Schüttelfrost, Hitzewellen, Kopfschmerz und allgemeiner Übelkeit am 2. und 3 Tag nach Beginn der Heparinbehandlung auf. Die Erscheinungen konnten schnell durch Verabreichung antiallergischer Medikamente zum Abklingen gebracht werden.

Bei einem 3. Fall, der kürzlich von uns beobachtet wurde, trat eine allergische Reaktion auf, die sich in Hitzegefühl, Übelkeit und urticariellen Störungen nach der ersten intramuskulären Heparinspritze (200 mg) äußerte. Es war nicht nötig, irgendwelche Gegenmaßnahmen zu ergreifen

Bei einem 4. Fall trat einige Stunden nach der Verabreichung von Marcoumar per os Übelkeit auf In diesem Fall wurde von der weiteren Verabreichung des Medikamentes abgeführt.

Ausmaßes ein, und

ei 2 Fällen nach der Verabreichung von Marcoumar. Bei einem dieser letzten Falle war es zweifelhaft, ob die Hypoprothrombinämie durch Marcoumar wirklich eine Komponente des hämorrhagischen Symptomkomplexes ist.

Die hämorrhagischen Zwischenfälle nach Behandlung mit Heparin traten alle bei operierten Patientinnen mit (hinterer und vorderer) vaginaler Plastik auf, so daß wir, obgleich die Blutung schnell mit Protaminsulfat beherrscht werden konnte, mit der antikoagulierenden Behandlung bei diesen Patientinnen sehr vorsichtig geworden sind. Bei den andern beiden Fällen handelte es sich um Patientinnen, bei denen am 10 und 11. Tag nach der Laparotomie eine kleine vaginale Blutung auftrat, obgleich der Prothrombinindex über dem hämorrhagischen Niveau lag.

Bei diesen Patientir

braucht, um wirksam

venos ohne das nach

pra

N

1% ----

behandelten Patie

wohl herabsetzen,

Teil, wie wir erwä

koagulantien zurückzuführen sind.

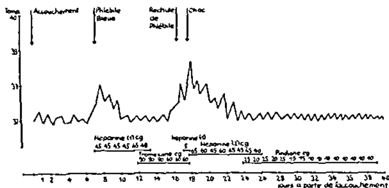


Fig. 1. Observation no 6 Choc héparinique après la 1re injection intraveineuse d'une 2e cure d'héparine L'emploi ultérieur d'une préparation d'héparine différente de la première est bien toléré.

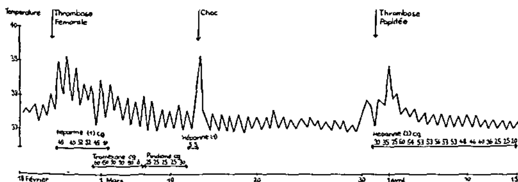


Fig. 2. Observation no 7. Choc héparinique après la 1re injection intraveineuse d'une 2e cure d'héparine. L'emploi ultérieur d'une préparation d'héparine différente de la première est bien toléré.

heures est aussitôt entrepris, il est interrompu a la fin du 4e jour en raison de l'apyrexie et de la disparition des signes de phlébite; il est remis en train sous la même forme le 6e jour à la suite de la réapparition des signes de thrombose veineuse qui sont associés a un spasme de l'artere femorale (phlebite bleue) malgré l'administration de 1200 mg d'ester éthylique de l'acide di-3-3'-4-oxycoumarinyl-acétique, l'heparinisation par voie veineuse est ainsi poursuivie pendant 3 jours, puis on lui substitue à partir du 9e jour l'héparine concentree dosee à 200 mg par cm² injectée par voie intramusculaire, 200 mg sont injectes toutes les 12 heures au cours des 9e, 10e et 11e jours Il n'a jamais été noté de choc ou de malaise après les injections intraveineuses d'héparine; au cours de l'heparinisation par voie intramusculaire, le temps de coagulation vérifié quotidiennement n'a jamais dépassé 20 minutes 12 jours après le début du traitement anticoagulant, on voit apparaître des ecchymoses multiples sur les coudes, les bras, les genoux, l'héparinisation est interrompue et un contrôle complet de la coagulation est effectue temps de coagulation 8 minutes, temps de coagulation plasmatique en presence d'une unité d'héparine (test de tolérance à l'héparine in vitro): 25 minutes, temps de saignement 10 minutes, temps de Quick 14 secondes, plaquettes· 35 000 par mm³, caillot irretractile, temps de prothrombine sérique residuelle (4e heure). 18 secondes. Ces ecchymoses étaient donc dues non pas à une hyperhéparinémie mais a une thrombocytopénie

De plus dans les 3 jours qui suivirent se constitua un syndrome d'hypertension intracrânienne·

a une considérable pression liquidienne; un jet de liquide clair venant de la vallée sylvienne sort et coule suffisamment pour decomprimer notablement le cerveau. On ponctionne alors juste au-dessus

ellement en raison

e.

qui étaient exceptionnels lorsque l'héparine était prescrite pendant seulement 3 à 4 jours, ont été observés à plusieurs reprises et dans

des manifestations thrombo-emboliques après l'arrêt de l'héparinisation et malgré l'administration des antagonistes de la vitamine K, ces rechutes constituent la principale difficulté à laquelle se heurtent les médecins qui traitent les thromboses veineuses puerpérales ou postopératoires

De plus, la pratique des injections d'héparine à faibles doses et espacées tous les 2 ou 3 jours préconisée comme thérapeutique de l'athérosclérose réalise les conditions expérimentales pour créer un état de sensibilisation à l'héparine.

Il ne faut pas exagérer la fréquence de tels accidents; au cours de 142 héparinisations pour phlébite, nous n'avons observé que 7 accidents d'intolérance dont aucun ne fut mortel, cette proportion de 5 pour 100 ne saurait nous faire renoncer à l'héparinisation qui constitue le traitement de choix des thromboses veineuses.

Le type d'accident le plus souvent observé est la fièvre héparinique; quelles que soient les circonstances d'apparition, les symptômes sont les mêmes. dans les 3 heures qui suivent l'injection intraveineuse d'héparine, on voit survenir des frissons, une fièvre élevée (39-40°) qui persiste 2 à 3 heures, la fin de l'accès est marquée par des sueurs profuses; la polypnée, la tachycardie pourraient faire penser à l'embolie pulmonaire, mais on ne note ni point de côté ni expectoration sanglante, et le diagnostic de cet accident thérapeutique est en règle générale facile. L'accès de fièvre peut s'accompagner d'un véritable choc histaminique: céphalées, vasodilatation faciale, fluxions et douleurs articulaires violentes.

La fièvre héparinique est parfois précédée de manifestations révélatrices des perturbations vasomotrices déclenchées par l'héparine, telle qu'une polyurie excessive dépassant 2 litres par 24 heures, qui favorise la fonte de l'œdème du membre phlébitique mais qui peut être nuisible en raison de la déperdition chlorurée qui l'accompagne; la polyurie héparinique ne s'installe que le 3e ou le 4e jour de l'héparinisation, les sueurs, les vomissements, les nausées, les lipothymies, les chutes tensionnelles de 10 ou de 20 mm de Hg, les crises de tachycardie avec palpitations, lorsqu'elles surviennent après les injections d'héparine, sont également des petites manifestations d'intolérance à l'héparine dont il faut tenir compte.

A côté de ces accidents graves, parfois mortels, le collapsus cardiovasculaire est à redouter chez les malades atteints d'infarctus du myocarde ou de sténose mitrale; c'est en effet au cours du traitement héparinique des cardiopathies que ces accidents mortels ont été observés par *Beaumont, Maurice, Rogonsky* et *Lenègre*, ainsi que par *Saccani et Cecchini* et par *Froment* et coll., nous n'avons jamais vu survenir ce type d'accident au cours de 142 héparinisations pour thrombose veineuse

L'apoplexie séreuse du cerveau est une complication bien connue des chimiothérapies arsénicale et stibiée; elle n'a jamais été signalée au cours des traitements anticoagulants, c'est pourquoi nous présentons avec quelques détails cette observation d'œdème cérébral avec méningite séreuse survenu au cours d'une héparinisation prolongée pour phlébite bleue.

Une
thromb
l'héparine

Tableau 2

Accidents d'intolérance à l'héparine. Cas personnels

	Affection motivant l'héparinisation	Type d'accident	Technique d'administration de l'héparine	Comportement avec reprise de l'héparinisation	Pathogénie invoquée	Attitude observée
No. 1, 25 ans, 1948	Phlébite typhoïdique du membre inférieur droit	Accès *fébrile 40° avec frissons*	Ire injection i.v. de 75 mg	—	Choc à pyrogène ?	Arrêt de l'héparinisation
No 2, 59 ans, 1950	Phlébite du membre inférieur après appendicectomie	Accès fébrile 39°	Ire injection i.v. de 75 mg	—	Choc à pyrogène ?	Arrêt de l'héparinisation. Traitement par les antivitamines K seulement
No 3, 38 ans, 1950	Thrombose fémoro iliaque après arthroplastie de la hanche droite	Accès fébrile 40° avec angoisse et sueurs profuses	Ire injection i.v. de 75 mg	Pas de récidive	Choc à pyrogène ?	L'héparinisation est poursuivie avec une préparation différente bien tolérée
No 4, 40 ans, 1950	Phlébite du membre inférieur gauche après cure chirurgicale de hernie discale	Accès fébrile 39–40°	3e jour d'une cure par injections discontinues d'héparine 75 mg toutes les 4 h	Récidives après 2 injections ultérieures d'une spécialité différente	Sensibilisation progressive à l'héparine	Arrêt de l'héparinisation
No 5, 32 ans, 1952	Phlébite bleue du post partum	Epilepsie bravais-jacksonienne puis coma par œdème cérébral et méningite séreuse; guérison. Absence de *thrombose cérébrale*	Héparine par voie i.v.: 75 mg toutes les 4 h pendant 8 jours. Héparine par voie i.m. 200 mg toutes les 12 h. pendant 3 jours; accident le 11e jour	-	Sensibilisation progressive à l'héparine	Arrêt de l'héparinisation
No 6, 30 ans, 1951 (v. fig. 1)	Phlébite bleue 8 jours après accouchement normal	Accès fébrile 39°, frissons, sueurs, angoisse	Ire inject. i.v. d'une 2e cure d'héparine motivée par une rechute de la phlébite	Absence de choc après inject. ultérieures d'une autre spécialité d'héparine	Sensibilisation progressive vis-à-vis de protéines contenues dans la solution d'héparine initiale	L'héparinisation est poursuivie avec la spécialité d'héparine tolérée
No 7, 52 ans, 1951 (v. fig. 2)	Phlébite après fracture intraarticulaire du plateau tibial	Choc histaminique: *fièvre 39°, vasodilatation* faciale, arthralgies et fluxions articulaires	Ire inject. i.v. d'une 2e *cure* d'héparine motivée par l'inefficacité des antivitamines K	Absence de choc après inject. ultérieures d'une autre spéc. d'héparine	idem	idem

Tableau 1

Accidents d'intolérance à l'héparine. Cas relevés dans la littérature

Auteurs	Affection motivant l'héparinisation	Type d'accident	Technique d'administration de l'héparine	Comportement après reprise de l'héparinisation	Pathogénie invoquée	Conduite à tenir
Favre-Gilly, 1951	Thromboses veineuses, 3 cas	Accès fébrile	Injection intraveineuse discontinue après plusieurs injections	Pas de récidive	Choc à pyrogènes, sensibilisation vis-à-vis d'impuretés	Changer d'ampoule et de spécialité d'héparine. Poursuivre le traitement
Hauch, Carryer et Matthesson, 1952	Thromboses veineuses, 3 sujets atteints d'affection allergique	Déclenchement de coryza spasmodique et de crise d'asthme	Injection intraveineuse après 1re injection d'une héparine extraite du poumon de porc	Pas de récidive après injection d'héparine extraite de poumon de bœuf	Choc anaphylactique vis-à-vis de protéines d'origine porcine	
Mditton, 1952	1er cas embolie pulmonaire	Collapsus curable 5 min. après l'injection	150 mg d'héparine (3 cm³ de solution à 5%) par voie i.v.	—	Allergie vis-à-vis de l'héparine, intradermo-réaction et réaction Prausnitz-Kustner positives	Injecter une dose initiale faible d'héparine (5 mg) par voie i.v. avant d'injecter la dose utile
	2e cas infarctus du myocarde	Erythème, prurit, vertiges, vomissements	150 mg d'héparine par voie i.v.			
Beaumont, Maurice, Rogonski et Lenègre, 1952	1er cas sténose mitrale	Collapsus mortel	Injections i.v. 2me série 15 jours après une 1re cure bien tolérée	—	Accidents d'anaphylaxie à l'héparine	Eviter les traitements itératifs
	2e cas —	Collapsus curable	idem	Collapsus après l'injection 3 jours plus tard d'une héparine d'une autre provenance		
Saccani et Cecchini, 1953	Sténose mitrale avec insuffisance cardiaque	Collapsus mortel	10e jour d'une héparinisation par voie i.v. : 400 mg/24 h., 50 mg par injection	—	Sensibilisation progressive à l'héparine	

Zusammenfassung. Im Verlauf von 135 Heparınbehandlungen wegen Venenthrombose traten bei 7 Patienten Unverträglichkeitsreaktionen auf, was 5,2% entspricht. Die beobachteten allergischen Reaktionen waren in 6 Fällen histaminschockartig: Temperaturanstieg auf 39–40°, Schweiß, Arthralgie und Hypotonie; bei einer Patientin führte längere Verordnung von Heparin zu einem Ödem mit seröser Meningitis und intrakranieller Hypertonie

Diese Zwischenfälle traten auf, in 3 Fällen nach der ersten Injektion, in 2 Fällen zwischen dem zweiten und zehnten Tag bei einer kontinuierlichen intravenösen Injektionskur und in 2 Fällen bei der Wiederaufnahme der Heparinisierung wegen Rückfalls der Phlebitis. Bei 4 Patienten wurde die Heparinbehandlung definitiv abgebrochen, die anderen 3 vertrugen ein vom ersten verschiedenes Heparinpräparat gut.

Nebenwirkungen gerinnungshemmender Maßnahmen

P Matis

Chirurgische Universitätsklinik und Poliklinik Tubingen (Deutschland) – Direktor. Prof Th. Naegeli

Daß *man eine Antikoagulantienbehandlung optimal wirksam mit einem relativen* Minimum an Gefahren gestalten kann, geht aus den Erfahrungen über die Antikoagulantiendauerbehandlung eindeutig hervor (27) Wir selbst konnten uns auf Grund sechsjähriger klinischer Erfahrung an Hand eines Krankengutes von uber 10 000 Patienten von der Wirksamkeit einer sorgfältigen und richtig durchgeführten Antikoagulantienprophylaxe und -behandlung uberzeugen. Wesentliche Voraussetzung fur eine erfolgreiche und wirksame Durchfuhrung gerinnungshemmender Maßnahmen ist, von der selbstverständlichen Versiertheit des Therapeuten abgesehen, die *Beachtung der Gegenindikationen*, die sich grundsätzlich im wesentlichen einmal durch *bestimmte organische Befunde* seitens des Patienten, zum andern durch *Nebenwirkungen* der Präparate ergeben.

Die Notwendigkeit, sich mit den Nebenwirkungen der Anticoagulantia zu beschäftigen,

durch die verschiedenen *Derivate eine etwa gleichwertige Schädigung dieser Leberteil*funktion erforderlich ist, so betrachten verschiedene Autoren von den Heparinen und

der Heparin(*oid*)*e ja viel komplexer. Nur deshalb ist es auch möglich, daß zur Erzielung*

ıbocid bis zu

Thrombocid

die Auffassung, daß man bei einer Relation Heparin:Heparinoid = 1:3 in der Klinik keine größeren Divergenzen in therapeutischer Hinsicht beobachten durfte. Daß es im ubrigen

de la vallée sylvienne et à 4 cm on pénètre dans la cavité ventriculaire qui contient également du liquide clair; il n'y a nulle part de poche hématique; le cerveau est alors tout à fait décomprimé et la malade sort du coma, on fore un orifice au centre de la rondelle de tréphine pour permettre un drainage temporal de la méningite séreuse sous-arachnoïdienne.

Une perfusion de sérum glucosé hypertonique puis les ponctions lombaires répétées assurèrent la guérison complète de cette méningoencéphalite réactionnelle.

En présence de ces manifestations neurologiques, deux hypothèses avaient été soulevées: celle d'une thrombose des veines cérébrales et celle d'un hématome cérébral; l'artériographie cérébrale et l'intervention chirurgicale permirent de rejeter l'une et l'autre.

Quelles sont les mesures à prendre pour éviter l'apparition ou les récidives de ces accidents d'intolérance?

En présence d'accident grave du type collapsus ou œdème cérébral, l'arrêt définitif de l'héparinisation s'impose.

Lorsqu'on sera amené à reprendre une héparinisation après une période d'interruption du médicament de plusieurs jours, il sera préférable d'avoir recours à une préparation d'héparine différente de celle utilisée lors de la première cure.

Midilon conseille au début d'une héparinisation d'injecter une dose faible d'héparine (5 mg) afin de tâter la susceptibilité du sujet avant d'administrer la dose utile.

On recherchera systématiquement chez tout malade soumis à une cure d'héparine et plus particulièrement chez les malades atteints de sténose mitrale, d'infarctus du myocarde, d'embolie pulmonaire et de phlébite bleue, les signes mineurs d'intolérance médicamenteuse: céphalées, nausées, chute tensionnelle, clocher thermique avec sueurs après l'injection, polyurie excessive. L'emploi d'une autre préparation d'héparine ou même l'interruption de la cure serait de mise si de tels troubles sont constatés.

Au cours des héparinisations prolongées, la numération des plaquettes sera pratiquée tous les 3 jours; une chute régulière du nombre des plaquettes devra faire redouter l'apparition d'accidents d'intolérance

Résumé. Au cours de 135 héparinisations pour thrombose veineuse, des accidents d'intolérance sont survenus chez 7 malades, soit un pourcentage de 5,2%. Les réactions allergiques observées ont été dans 6 cas du type choc histaminique accès fébrile à 39-40°, sueurs, arthralgies, hypotension; chez une malade, l'administration prolongée d'héparine fut responsable d'un œdème avec méningite séreuse et hypertension intracrânienne.

Ces accidents sont apparus dans 3 cas dès la première injection, dans 2 cas entre le 2e et le 10e jour d'une cure par injections intraveineuses discontinues, dans 2 cas au moment de la reprise de l'héparinisation motivée par la rechute de la phlébite. Le traitement héparinique fut définitivement interrompu chez 4 malades, chez les 3 autres, l'administration d'une préparation d'héparine différente de la première fut bien tolérée.

Summary. During the course of 135 heparinizations for venous thrombosis, accidents due to intolerance occurred in 7 patients, i. e. a percentage of 5.2. The allergic reactions observed in 6 cases were of the histaminic shock type attacks of fever of 39–40°, sweating, arthralgia, hypotension, in one patient the prolonged administration of heparin caused œdema with serous meningitis and intracranial hypertension.

These accidents occurred in 3 of the cases after the first injection, in 2 cases between the 2nd and 10th day of a course of discontinuous intravenous injections, and in the remaining 2 when heparinization was reinstituted because of a relapsed phlebitis. The heparin treatment was definitely discontinued in 4 patients, in the other 3 the change of a heparin preparation was successful

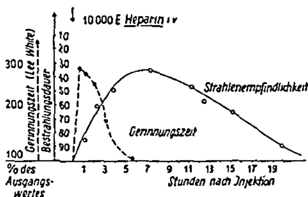


Abb. 2. Strahlenempfindlichkeit der Haut (UV-Licht) Nach Heparininjektion als Ausdruck der vermehrten Durchblutungsgröße gesteigert Gerinnungshemmender und durchblutungsändernder Effekt decken sich nicht.

Die unter a–d erwähnten Befunde werden erhoben, bevor es zu einer klinisch eindrucksvollen Senkung des Prothrombinkomplexes gekommen ist

e) Die Injektion von Acceleratoren unterdrückt die Periode vermehrter Fluoresceinausscheidung ins Kammerwasser des Auges (c) nach Dicumaringaben

f) Vitamin K_1 hat, gleichzeitig mit dem Dicumarol verabreicht, den gleichen Effekt (17).

Andere kapillarabdichtende Stoffe und auch die wasserlöslichen Präparate mit Vitamin-K-Wirkung besitzen diese Fähigkeit, wenn überhaupt, nur in geringerem Umfange.

Heparin(oid)e

(Abb. 2).

i) Die Fluoresceinausscheidung ins Kammerwasser im Anschluß an eine Heparin(oid)injektion ist während einer ganz bestimmten Periode vermehrt

Die unter g–i erwähnten Befunde sind von der gerinnungshemmenden Wirkung unabhängig, wie bereits aus dem Kurvenverlauf der Abb 2 zu ersehen ist, sie lassen sich im übrigen aber auch bei Injektion von Protaminsulfat kurz nach der Heparininjektion reproduzieren.

k) Durch Injektion geringer, gerinnungsphysiologisch unterschwelliger Heparin(oid)dosen (30–50 mg Thrombocid, 2000–3000 E Heparin) ist es möglich, in etwa 50–60% der Fälle auch schwerste postcommotionelle Kopfschmerzen – offenbar soweit sie spastisch bedingt sind – für die Dauer von

werden kann (21).

Wir haben unter a–o verschiedene Befunde angeführt, die die Vasoaktivität der Anticoagulantia eindeutig belegen Sie bestätigen und ergänzen frühere Untersuchungen (1, 2, 4, 10, 11, 22) vor allem hinsichtlich des zeitlichen Ablaufes der vasoaktiven Reaktionen.

Bei den Heparinoiden ist die vasoaktive Wirkung eindeutig unabhängig von der gerinnungshemmenden, weil sie trotz Protaminsulfat bestehen bleibt (s. oben) und sich in ihrem zeitlichen Ablauf mit der gerinnungsphysiologischen Wirkung nicht kongruent verhält (Abb. 2).

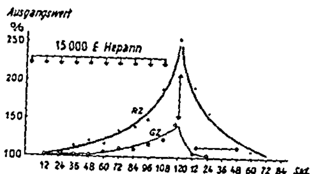


Abb. 1. Kumulationseffekt auf die Gerinnungs- und Retraktionszeit nach 12stundlichen Gaben von
auf die Retraktionszeit als Aus
ocyten im stromenden Blut unter
...uell gleiche Verhältnisse, jedoch
ist der Kumulationseffekt gemessen an der Retraktionszeit geringer.

z. B. gar nicht angeht, die Wirksamkeit dieser Präparate an Hand der Gerinnungszeit oder
schon aus der Tatsache hervor, daß
m Antithrombintiter oder verlänger-
Blutungen feststellen kann. Unseres
vie sie sich durch eine Verminderung
der Retraktilitat manifestiert, im großen und ganzen nicht die erforderliche Wurdigung (Abb. 1). So sieht man, daß noch lange nach Absetzen des Heparins und noch lange nach

Wir haben die Heparin(oid)behandlung deshalb auch in Dringlichkeitsfallen nie über mehr als 5-6 Tage ausgedehnt, weil bei der häufig angewandten kombinierten Heparin(oid)-Dicumarin-Therapie durch die Heparin(oid)vorbehandlung doch eine ganz gewaltige Terrainänderung fur die Dicumarine erfolgt, die selbst fur Geubte schwer einzuschätzen ist.

Aus diesem Grund halten wir fur
plexe Bestimmung fur erforderlich.
zu fehlen, auf Grund der Veroffentli
graphie empfehlen. Wir selbst bedienen uns in diesem Sinne der Bestimmung der Retraktionszeit (7,

Wenn wir
stellung einig
von Gefäß und Gefäßinhalt die

Vasoaktivitat der Anticoagulantia,

ohne daß damit der Wirkungsmechanismus in allen Einzelheiten aufgehellt wäre, etwas ausfuhrlicher dargestellt werden.

Dicumarine

a) Nach peroraler oder intravenoser Dicumarinverabreichung kommt es zu vermehrter Membrandurchlassigkeit fur Eiweiß unter den von *Landis* angegebenen Bedingungen; der Eiweißgehalt des Kapillarfiltrates steigt an (22, 14).

b) Die Prufung der Kapillarresistenz ergibt im Gegensatz zu a) weniger einheitliche Resultate, offenbar infolge methodischer Unzulanglichkeiten.

c) Nach Dicumarinverabreichung kommt es zu vermehrter Ausscheidung von Fluorescein in das Kammerwasser des Auges, als Ausdruck einer vermehrten Kapillardurchlässigkeit (15)

d) Vor allem bei Patienten mit bestehender Mikrohämaturie kommt es nach Dicumaringaben zur Steigerung derselben (16).

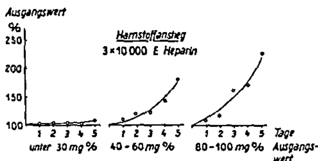


Abb 4. Anstieg des Bluthainstoffwertes nach Heparingaben (3mal 10 000 E täglich). Während bei sicher normaler Nierenfunktion eine Veränderung nicht nachweisbar ist, kommt es in Fällen eben kompensierter Nierenfunktion (40–60 mg%, 22 Fälle) zu einem Anstieg des Ausgangswertes auf das annähernd Doppelte bereits nach 5 Tagen. Bei höheren Harnstoffausgangswerten (80–100 mg%, 9 Fälle) sind die Verhältnisse noch deutlicher Die Beanspruchung der Nierenfunktion, soweit sie durch die Registrierung der Harnstoffwerte erfaßt werden kann, war bei Thrombocid unter den gleichen Bedingungen nicht vermehrt.

Die Heparine werden zu einem bestimmten Teil in der Niere nach Depolymerisation (8, 20) ausgeschieden. Es ergibt sich somit im Falle der Dicumarinanwendung eine bestimmte Beanspruchung der Leber, im Falle der Heparin(oid)anwendung eine solche der Niere. Dementsprechend sind bei Leberschäden Dicumarine kontraindiziert, während bei Nierenschädigung Heparine nur mit Vorsicht gegeben werden sollten. Obwohl diese Forderungen selbstverständlich erscheinen mögen, s
der Nierenfunktion durch Heparin(oid)e hingewie
hervor, daß bei normalerweise noch ausreichende
gangswerte von 40–60 mg% Harnstoff) bei Heparinbelastung in durchaus normalen Grenzen schon nach 2–3 Tagen ein Harnstoffanstieg, überraschend hoch aber nach 5 Tagen, nachweisbar ist. Aus diesem Grunde vermeiden wir Heparinverabreichung bei Blutharnstoffwerten von 80–100 mg% Nach Thrombocidgaben finden sich ähnliche Verhältnisse, jedoch ist die Beanspruchung der Nierenfunktion sicher nicht höher. Eine statistische Auswertung des Unterschiedes war uns nicht möglich, da wir die Anzahl unserer Beobachtungen naturgemäß auf ein Mindestmaß – da, wo die Heparin(oid)applikation unerläßlich schien – beschränken mußten.

Eine Leberschädigung nach Dicumarinen wurde im allgemeinen übereinstimmend nur in Ausnahmefällen, *nach exzessiver Dosierung beobachtet*

Allergisch-anaphylaktische Reaktionen

Wir haben im Laufe der klinischen Anwendung von Heparin(oid)en drei schwerere, von uns als allergisch-anaphylaktisch gedeutete Reaktionen nach Thrombocid, und eine nach Heparin beobachtet. Da jedoch in der überwiegenden Zahl der Fälle Thrombocid zur Anwendung gelangte, will die vermehrte Anzahl der Beobachtungen nach Thrombocidgaben nichts besagen. Nach neueren Untersuchungen (25) konnte bei entsprechender Versuchsanordnung eine echte Sensibilisierung nicht nachgewiesen werden.

Wundheilung

tung gekommen war. Beobachtete Störungen der Wundheilung sind also nicht die Folge der

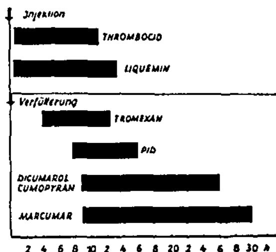


Abb. 3 Im Anschluß an Heparin(oid)injektionen bzw. Verabreichung (hier peroral) von Dicumarinen kommt es zu einer Periode vermehrter Fluoresceinausscheidung ins Kammerwasser (Amslersche Methode) Die Periode der so erfaßten vermehrten Kapillarpermeabilität ist bei den einzelnen Antikoagulantien verschieden lang und tritt nach verschieden langer Zeit nach der Antikoagulantiengabe auf (Kaninchen).

Wenn sich auch die Vasoaktivität der Dicumarine und Heparin(oid)e in annähernd gleicher Weise – nur zu verschiedenen Zeitpunkten – durch die vermehrte Fluoresceinausscheidung ins Kammerwasser nachweisen läßt (Abb. 3), so handelt es sich um verschiedene Wirkungsmechanismen, wie sich aus d, e, n und o ergibt

Bei den Dicumarinen findet ebenfalls ein zeitlich weitgehend unabhängiger Verlauf von vasoaktiver und gerinnungsphysiologischer Wirkung statt.

Die unter e und f aufgeführten Befunde legen die Annahme nahe, daß fur diese vermehrte Durchlässigkeit eine
von anderen Autoren
bereits sehr geringfug
die erhohte Permeabil
komplexes (Faktor II
auf die Kapillarregion der Leber, etwa durch Weiterstellung der Leberkapillaren mit relativer Stase und schlechterer O_2-Versorgung, mit zur Unterbrechung der Prothrombin- und Faktor-VII-Produktion in der Leber beitragen.

Aus der Vaso
hemmenden Wi
zuschränken (21,
nungshemmende Wirkung, d. h Konzentration der Gerinnungsfaktoren, in gesetzmäßige Relationen zu bringen waren. Obgleich entsprechende Beobachtungen vorliegen (24), scheinen uns diese jedoch nicht hinlänglich gesichert.

Kapillarschutzende Maßnahmen sind im ubrigen in erster Linie wertvoll, um eine bestehende abnormale Permeabilitat zu normalisieren. Der Einfluß auf die vermehrte Membrandurchlässigkeit, soweit diese durch Dicumarine hervorgerufen wird, ist geringer.

Metabolisierung

Durch Untersuchungen mit radioaktiv etikettierten Dicumarinen (12 u a.) ist bekannt, daß sich die Dicumarine langere Zeit vor allem in der Leber konzentrieren, um nach bestimmter Dauer wieder aus der Leber zu schwinden, ohne daß es in der Leber selbst zu einem Abbau dieser Korper käme.

Résumé. Démons[illegible] de la vasoactivité des anticoagulants selon leur importance en se basant sur de non [illegible]
de l'héparine et des [illegible]
brièvement l'attent[illegible]
et d'autres mesures [illegible]

Summary. Description of the vasoactivity of the anticoagulants, corresponding to their significance and based on numerous experimental results. Among the effects on the metabolism, the action of heparin and of the heparinoids on the function of the kidney is pointed out. Speaking of the antibiotic therapy, the importance of the correlation between anticoagulants and other therapeutic measures is briefly referred to.

Diskussion

W. Remde, Jena (Deutschland). [illegible]

[illegible] rasche Besserung erkennen ließ. [illegible]

Am gleichen Tage stellte sich ein [illegible] Behandlung abklang. Es trat jedoch gleichzeitig eine erhebliche Polyurie auf, die zu einer Ausscheidung von etwa 2 l innerhalb von 4 Stunden führte. Dementsprechend war die Patientin von einem quälenden Durst geplagt. Nach Kochsalzgaben klangen diese Erscheinungen ab. Sie traten jedoch während der nächsten Wochen immer wieder nach dem Abklingen der Kochsalzwirkung auf. Die Patientin war hierdurch hochgradig geschwächt, so daß sie kaum in der Lage war, eine Tasse in der Hand zu halten. Auch das Sprechen fiel ihr unendlich schwer. Im Laufe von etwa 4 Wochen klangen diese Erscheinungen schließlich ganz allmählich wieder ab. Möglicherweise handelte es sich bei unserer Patientin um hämorrhagische oder aber zentral-toxische Veränderungen im Zwischenhirnbereich, die auf das Phenylindandion direkt oder aber auf irgendwelche Verunreinigungen zurückgeführt werden konnten.

Nebenwirkungen der Heparine und Heparinoide

G. Thomascheck

Städtische Frauenklinik Berlin-Neukölln (Deutschland) – Ärztlicher Direktor: Prof. E. Bracht

Wenn wir heute bei der Behandlung der Thromboembolien die Anwendung der Heparine, Heparinoide und Antikoagulantien als die Methode der Wahl ansehen, so dürfen wir einige unerwünschte Begleit- oder Folgeerscheinungen dieser [illegible] lassen. Hierzu zähle ich an erster Stelle die Gefahr der [illegible] allergische Reaktion beim Wiederansetzen eines der gena[illegible] den totalen oder teilweisen Verlust des Haupthaares. Stellt diese letztgenannte Komplikation auch keine Verzögerung des Heilungsverlaufes oder gar eine Bedrohung des Lebens unserer Patienten dar, so veranlaßt sie erfahrungsgemäß doch viele Ärzte, auf die Anwendung der Fibrinolytica zu verzichten.

In Deutschland konnten wir erstmals 1951 auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Bad Pyrmont an Hand eines größeren nachuntersuch-

Antikoagulantienverabreichung als solcher, sondern die Folge von Blutungen, die bekanntlich nach größeren Statistiken in bis zu 5% der Fälle unvermeidlich sind, im übrigen aber durch eine unzweckmäßige Dosierung begründet waren. Auf

weitere Nebenwirkungen der Anticoagulantia,

etwa die Beobachtung von Haarausfall im Gefolge der Heparin(oid)anwendung, die blutdrucksenkende Wirkung der Heparin(oid)e, die Stoffwechselwirkung, die für die Bekämpfung der Arteriosklerose Bedeutung erlangt hat, soll hier nicht näher eingegangen werden.

Abschließend scheint uns jedoch noch der Hinweis auf die

Wechselwirkungen zwischen gerinnungshemmenden und sonstigen therapeutischen Maßnahmen

sehr wichtig. Wir wollen hier nur ein in letzter Zeit besonders bedeutsam gewordenes Gebiet herausgreifen, nämlich die Wechselwirkungen zwischen der antithrombotischen und antibiotischen Therapie. Einmal ist es der vasoaktive Effekt verschiedener Antibiotica, der sich mit dem der Anticoagulantia vereinigen kann (z. B. 15. 21). Für die Heparin(oid)therapie mag auch der Antiheparineffekt der Antibiotica (23) von B... utung sein. Vor allem aber
lurch entsprechende Anti-
orliegen (28, 19). Die Kon-
... Im übrigen wird man die
antithrombotische Behandlung mit gerinnungshemmenden Stoffen vorteilhaft prinzipiell mit kapillarschutzenden, entzündungshemmenden Maßnahmen (Vitamin P-, Vitamin C-, Calcium-, C...
Schädigung ... und – soweit eine
... der Eubakterie anstreben oder eine entsprechende Substitutionstherapie betreiben (Vitamin-B-Komplex, Joghurt, Joghurtkonzentrat)

1. *Abrahams, D* Brit. Heart J 1950, 429. – 2. *Ahlquist, R. P.* J. Amer. pharm Ass. 39, 370 (1950). – 3. *Dorlenmann, S* Medizinische 1953, 682. – 4 *Gilbert, N C.*, und *Nalefski, A.*. J. Lab. clin. Med. 34, 797 (1949) – 5 *Hartert, H* III. Hämatol. Kongr., Rom 1951. – 6. *Hartert, H* · Klin Wschr. 1954 – 7 *Hirschboeck, J S* J Lab clin Med 33, 347 (1948). – 8. *Jurgens, R.* – 9 *Koller, F.*, und *Jacob, H.* Schweiz med Wschr 83, 476 (1953) – 10. *Koncz, J.*, und *Bucherl, E.* Klin. Wsc
29, 650 (1951) – 11. *Kuschincky, G*, und *Ludewig, H*
12. *Lee, C C*, *Trevoy, L W*, *Spinks, J W. T.*, und *J*
151 (1950). – 13. *Matis, P.* Dtsch. med. Wschr 74, 615
74, 1576 (1949) – 15 *Matis, P*, und *Hager, H* Z exp. Med. 118, 131 (1951) – 16. *Matis, P* Arzneimittelforschung 3, 613 (1953) – 17 *Matis, P.* Ärztl. Forsch. 7, 298 (1953). – 18 *Matis, P* J. int Chir. 12, 281 (1952). – 19. *Matis, P*, und *Scheele* · Medizinische 1954, – 20. *Merz, W. R* · D Behandlung der Thrombose und Lungenembolie mit Antikoagulantien. S. Karger, Basel 1950.
21. *Naegeli, Th.*, und *Matis, P*
– 22. *Neumayr, A.*, und *Schmid J.* · Schweiz. med. Wschr. 78, 616
44, 314 (1952) – 24 *Riecke, G.* Medizinische 1952, 178. – 25. *Vod*
...raxis 42, 990 (1953). – 26. *Wimhofer, H.*, und *Hartert, I.* Geburtsh u Frauenheilk. 11, 1059 (1951). – 27. *Wright, I. S* Medizinische 1952, 613. – 28. *Wright, I. S.* Circulation 5, 161 (1952).

Zusammenfassung. Die *Vasoaktivität* der Anticoagulantia wird entsprechend ihrer Bedeutung an Hand zahlreicher Untersuchungsergebnisse dargestellt. Von den *Stoffwechseleffekten* wird die Wirkung des Heparins und der Heparinoide auf die Nierenfunktion herausgegriffen. Auf die Bedeutung der *Wechselbeziehungen* zwischen gerinnungshemmenden und anderen therapeutischen Maßnahmen wird an Hand der antibiotischen Therapie kurz verwiesen.

leitet, so machte sich auch hier ein leichter Ausfall an den Schläfen und an der Stirnhaargrenze in 45% der Fälle bemerkbar. Eine mogliche Abhängigkeit des Haarschadens von fermentativen und hormonellen Vorgängen ist durch die unterschiedliche Häufigkeit der Manifestation bei Männern und Frauen zu erkennen. Unser erster kurzer Hinweis daruber (17) konnte letztlich bestätigt werden (3). Die Autoren sahen den Ausfall bei 44% ihrer männlichen und 68% ihrer weiblichen Patienten.

Die stärkere Thrombosegefahrdung der Frau durch das Wochenbett und die erhebliche postoperative Embolie- und Thrombosefrequenz *gerade der gynakologischen Operationen* (12) lassen das Problem der Haarschadigung nach der Anwendung der Fibrinolytica für den Gynäkologen außerordentlich wichtig erscheinen. *Wir sind nicht der Ansicht, daß der* totale oder auch teilweise Verlust des Haupthaares einer Frau deswegen unberucksichtigt belassen *werden darf, weil der Schaden nach ¼ Jahr beinahe und nach ½ Jahr vollständig* behoben sein wird. Eine Dauerschädigung wurde nur vereinzelt beobachtet (3), von uns bisher *nur bei 2 Frauen. Es mussen sich demnach die therapeutischen Überlegungen nicht* auf eine medikamentose Verstarkung des ja ohnehin vorhandenen Haarwachstums nach evident *gewordener Alopecie richten, sondern auf deren Verhutung.*

Die gunstigen Behandlungsergebnisse pathologisch gestorten Haarwachstums durch Vitamin D_2, *gebunden an Milcheiweiß* (1, 2, 4), *veranlaßten uns, dieses dem olig gelosten Vitamin* D gegenuber in der Resorption verbesserte Praparat (8) in Anwendung zu bringen. Die gleichzeitige *Applikation mit dem Heparinoid ergab nur eine unwesentliche* Beeinflussung der Zeit bis zum Eintritt der Alopecie.

Wir geben daher *unseren Frauen* 7 *Wochen nach Beginn* der Heparinoidbehandlung 14 Tage lang 3×1 Trazette Vitamin D_2 forte, daran anschli[illegible]
forte (1 D_2-Trazette forte = 1 mg Vitamin [illegible]
von nunmehr 336 so behandelten Frauen haben [illegible]
erwartenden Alopeciebeginns ein entsprechender Vitamin-D_2-Blutspiegel bereits vorhanden sein muß. Bei 87% dieser *Frauen ergab sich eine* [illegible]
ausfall oder kahle Stellen an einzelnen [illegible]
aber die Vitamin-D_2-Prophylaxe erst ei[illegible]
so konnte die grobe Haarschädigung nicht mehr [illegible]

Zusammenfassend mochte ich feststellen, daß [illegible] Vitamin-D_2-Prophylaxe der Haarausfall keineswegs [illegible] Anwendung der Fibrinolytica in der Thrombose- und [illegible]

eine Äußerung der toxischen Schadigung eines bestimmten Medikamentes, sondern eine Folge der Veranderungen im Gerinnungssystem

ten Krankengutes auf die Zusammenhänge Thrombocidtherapie und Haarausfall hinweisen (15). Als Ursache der Haarschädigung mußten wir das von uns angewandte Heparinoid Thrombocid ansehen. Die von uns allein mit *Dicumarol*, Dicuman und Cumid behandelten Frauen ließen den Haarausfall vermissen. In 89% unserer Fälle handelte es sich um einen totalen oder fast totalen Ausfall des Hauptbaares. Achsel- und Schambehaarung blieben verschont.

Der Haarausfall begann zuerst an den Schläfen – im Durchschnitt 9½ Wochen nach dem ersten Tag der Injektion des *Heparinoids* –
weniger Tage vom Scheitel auf den
Hinterhauptes im wesentlichen unbe
fundene, ziehende Schmerzen an den *betroffenen Stellen* des Kopfes. Eine gewisse Abhängigkeit des Haarschadens von der verabfolgten Thrombociddosis konnten wir nachweisen (16, 17). Bei einer Gesamtdosis von über 700 mg Thrombocid trat eine deutliche Verkürzung der Zeit bis zum Beginn des Haarausfalles ein.

Monate nach Beginn des Haarausfalles sind die Haare gewöhnlich schon wieder bis zu einer Länge von 8–10 cm nachgewachsen. Nach einem halben Jahr ist die überstandene Alopecie dem kosmetisch behandelten Frauenkopf nicht mehr anzumerken.

Wir vermuteten anfangs verständlicherweise, daß diese für unsere Frauen außerordentlich belastende Spätfolge der Thrombosebehandlung durch eine spezifisch-toxische Schädigung des synthetischen Heparins Thrombocid hervorgerufen werden würde. *Merz* kannte aber bereits den Haarausfall unter dem gleichen Symptomenbild nach der ausschließlichen Heparinverabreichung in 66% seiner geburtshilflichen und 51% der gynäkologischen Be

achtungen berichten.

Für das Zustandekommen der Haarschädigung können wir bis heute noch keine befriedigende Erklärung finden. Sowohl die angeführten Autoren als auch unsere eigenen Untersuchungen an nunmehr über 400 Frauen zeigen auf, daß der Haarschaden sowohl nach den Heparinen als auch nach den Heparinoiden auftritt. Es kann sich also keinesfalls um die toxische Wirkung eines einzelnen Präparates handeln, sondern eher – wenn ich es so ausdrücken darf – um eine gruppenspezifische Wirkung der Fibrinolytica überhaupt. Erwähnenswert erscheint mir hierbei die Bestätigung unserer Beobachtungen (16) durch *Marchionini* (10), *Merz* (11) und *Schuldes* (13), daß auch bei konservativ behandelten Thrombosen ein Haarausfall ausgelöst werden kann, der jedoch leichterer Art zu sein pflegt und nicht erst 8–10 Wochen nach der thrombotischen Erkrankung bemerkbar wird.
Es liegt somit
des Gerinnung
rung der fibrin
Haarausfall nach Tromexan in 36% und nach Dicumarol in 44% der Fälle, wie er von *Fischer*, *Bircher* und *Reich* (3) beschrieben worden ist, konnten wir nicht beobachten. Vielleicht findet sich jedoch hierfür eine Erklärung durch die erwähnten ähnlichen Schädigungen bei den konservativ behandelten Thrombosen. Eine 3–4monatige Kontrolle bei 84 Frauen, die prophylaktisch oder therapeutisch allein Marcumar erhalten hatten, ergab ebenfalls keine Anzeichen eines Haarschadens. Hatten wir die Behandlung im Interesse einer schnelleren Senkung der Prothrombinindexwerte jedoch mit Thrombodym einge-

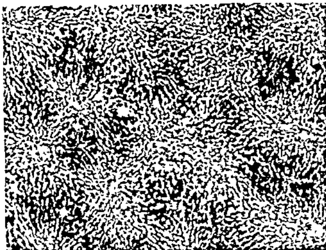


Abb. 2. Leber, Hund. Toluidinblau, 550mal vergrößert. Status nach 37 i.v. Injektionen von Treburon (je 10 mg/kg an 5 Tagen der Woche). Hochgradige Stauungsatrophie.



in den Tubulusepithelien (Vakuolisierung bis Nekrose) sichtbar.

Die Zotten sind plump, ihre Schleimhaut stark vereinfacht und gelegentlich geschwurig zerfallen (Abb. 4) Manchmal ist die Schleimhaut weitgehend zerstört und durch ein zell- und gefäßreiches

Lunge Außer vereinzelten chronischen bis subakuten Desquamativpneumonien kein auffallender Befund.

Magen, Herzmuskel und *Haut* zeigen keine Besonderheiten.

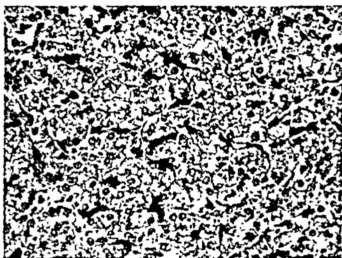
Im *Gehirn* sind mit der Xanthydrol-Reaktion Harnstoffkristalle nachzuweisen.

Bei den mit Heparin in dreifacher Wirkungsdosis behandelten Hunden lassen sich nach 41 Injektionen trotz nachweisbarer leichter Speicherung nur geringfugige Reaktionen des

Tabelle 1

Durchschnittliche Überlebensdauer und Gewichtsverlust in % bei i.v. Injektion verschiedener Heparinoide an je 5 Tagen der Woche im Vergleich zu Heparin

Präparat	Tagesdosis mg/kg i.v.	Anzahl Hunde	Überlebensdauer in Tagen	Totaler Gewichtsverlust in %
Treburon	10	2	42	29
	20	4	14	15
Chondroitinpolyschwefelsäureester . .	10	2	36	40
	20	4	10	16
Schwefelsäureester von Xylan	10	2	21	27
	20	2	5	6
Kunstlich aufsulfiertes Heparin	20	2	13	9
Heparin . . .	20	2	getotet nach 58	0



Injektionen von Treburon
Kupfferschen Sternzellen,
ird der Kern davon überlagert und erscheint dann dunkel Das Leberparenchym ist etwas dissoziert, die Leberepithelien sind geschwollen, ihre Kerne intakt.

bis grobschollig mit zum Teil metachromatischen Kornchen beladen Durch die reichliche Spei-

Es be

licher Atrophie der

Niere: An den etwas vergrößerten Glomerula fallen circumscripte Erweiterung des Schlingenapparates auf, in deren Bereich die Endothelien entweder sehr stark geschwollen, zum Teil verfettet oder aber vollkommen verschwunden sind (Abb. 3). An den Tubulusepithelien findet man alle Abstufungen von feiner Vakuolisierung bis zum volligen nekrotischen Zerfall Metachromasie ist nur bei einzelnen Tieren nachzuweisen.

Dunndarm: Es findet sich eine entzundliche Infiltration der Mucosa bei schwerer Kapillarstase. Die normalerweise kaum sichtbaren Gefäße sind stark ausgeweitet und strotzend mit Erythrocyten gefullt.

keine eingreifenden Schädigungen. Außerdem wird auch am Kaninchen reichliche Ablagerung beobachtet bei guter klinischer und pathologisch-anatomischer Verträglichkeit. Allerdings bestehen dort Unterschiede zum Hund, indem das gespeicherte Material stärker metachromatisch ist als beim Hund, wo manchmal neben rot gefärbtem auch violett oder sogar bläulich getontes Material mit der Toluidinblaufarbung gefunden wird. Diese qualitativen und quantitativen Unterschiede gelten besonders auch fur die Niere. Beim Kaninchen kommt es regelmaßig auf Grund der Metachromasie zu einer selektiven Darstellung des Tubulusapparates, insbesondere der Schaltstucke, wogegen der Hund nur in Einzelfällen diese Metachromasie aufweist.

Die morphologischen Veränderungen in der Niere, in der Leber und im Darmtractus legen eine kapillartoxische Wirkung der Heparinoide nahe, die nicht in direkter Beziehung zum Ausmaß der Speicherung des injizierten Materials steht. Jedenfalls speichert auch das Kaninchen, ohne diese toxischen Veranderungen aufzuweisen. Außerdem scheint aus noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen hervorzugehen, daß von gewissen Produkten 60 Injektionen zu 20 mg/kg vom Hund ertragen werden, ohne klinisch und morphologisch faßbare Schaden zu verursachen Auch fur diese Falle muß allerdings die Frage einer Spatschädigung noch abgeklärt werden, da das gespeicherte Material den Organismus – wie auch Versuche von *Husemann* u. Mitarb (3) zeigen – nur sehr langsam verlaßt. So ist es beim Hund nach 6 i.v. Injektionen zu 20 mg/kg nach einer Behandlungspause von 90 Tagen in der Leber noch nachweisbar; auch beim Kaninchen ist es nach einer Behandlungsserie von 12 Injektionen zu 20 mg/kg erst nach mehr als 100 Tagen ganz verschwunden. Fur die jedoch mehr subakut einsetzende Toxizitat der hier besprochenen Heparinoide am Hund kommt die Speicherung ursächlich nicht in Frage Die Vertraglichkeit von Heparin ist, wie diese Versuche zeigen, eine grundsatzlich bessere, trotzdem auch Heparin bis zu einem gewissen Grade gespeichert wird

Die gerinnungshemmende Wirkung der Präparate kann fur die Unverträglichkeit nicht verantwortlich sein, da sie im Vergleich zum ungleich besser verträglichen und mindestens 3mal wirksameren Heparin zurucktritt

Wenngleich die Bedeutung dieser Versuche am Hund wegen offenbar graduell gegenuber

[illegible]

1. *Field, J. B* · zit nach *Hirschboeck, J S*, *Madison, F W*, und *Pisciotta, A. V.* Amer J. med Sci 227, 279 (1954). – 2. *Hirschboeck, J S*, *Madison, F. W*, und *Pisciotta, A. V.* Amer J med Sci. 227, 279 (1954). – 3 *Husemann, E*, *Pfannemuller, B*, und *Hertlein, W.* Experientia 9, 379 (1953). – 4 *Mangieri, C N.*, *Engelberg, R*, und *Randall, L O* J Pharmacol. 102, 156 (1951)

Zusammenfassung. Verschiedene Heparinoide, wie Polyschwefelsaureester von Polygalakturonsauremethylester-methylglukosid (Treburon), Polyschwefelsaureester von abgebauter Chondroitinschwefelsaure, Xylanschwefelsäureester[1], mit Sulfierungsmitteln behandeltes, naturliches Heparin wurden an 20 Hunden im Vergleich zu Heparin auf Verträglichkeit bei täglicher i v. Verabreichung untersucht. Sämtliche Tiere kamen mit 10 mg/kg nach ... nen ad exitum, im Gegensatz zu Hepa... Wirkung mindestens 40 Injektione... am Hund ist bei allen Heparino-

[1] Handelspräparat



Abb 4 Dunndarm, Hund. Hämalaun-Eosin. 40mal vergroßert. Status nach 26 i.v. Injektionen vo Treburon (je 10 mg/kg an 5 Tagen der Woche). Ausgesprochene Stase in der Mucosa mit extreme Ausweitung der Kapillaren, entzundliche Infiltration der Darmzotten mit Vereinfachung der Epi thelien. Geschwursbildung.

reticuloendothelialen Systems in der Leber bei minimalster Stauung und Dissoziation nachweisen

In den orientierenden Untersuchungen auf Spätschädigung 21–90 Tage nach Absetzen der 6maligen Behandlung mit 20 mg/kg der Heparinoide sind schwere Schäden nicht festzustellen, immerhin bei 4 von 6 Tieren leichte degenerative Veränderungen in Leber und Niere, hier außerdem interstitielle Infiltrate. Das in der Leber gespeicherte Material ist in allen Fallen in Spuren nachweisbar.

Besprechung der Befunde

r Hunde gegenuber vier chemisch

... ist auch das klinische Bild, das in seiner Symptomatik die vier untersuchten Heparinoide überhaupt nicht unterscheiden laßt. Stets stehen Abmagerung, Freßunlust, Durchfalle und terminaler Durst im Vordergrund. Die Abmagerung führt zu teilweise hohem Gewichtsverlust. Die gelegentlichen Gerinnungsproben, wie auch der Sektionsbefund zeigen, daß die Unverträglichkeit der Heparinoide beim Hund nicht auf ihre gerinnungshemmende Wirkung zuruckzufuhren ist ...

... rinnungszeit verlängert. Somit scheint die Toxizitat unabhängig von der Gerinnungswirkung zu sein. Mit Liquemin war auch nach 41 Injektionen von 20 mg/kg ein normaler Rest-N festzustellen. Ein direkter Zusammenhang zwischen der nach kurzem Versuchsverlauf schon sich dokumentierenden schlechten Verträglichkeit der Heparinoide und der Ablagerungsgroße in den Organen besteht nicht. In noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen mit andern Heparinoiden wurden vom Hund 60 i.v. Injektionen zu 20 mg/kg klinisch sehr gut ertragen; trotz reichlicher Ablagerung fanden sich auch histopathologisch

in den meisten Fällen zum Leberschaden.

Diese Faktoren sind für die *cholämische* Blutungsneigung verantwortlich zu machen. Das pathophysiologische Geschehen unterstützt die allgemein klinische Erfahrung, daß cholämische Kranke sich durch Fehlen von Thrombosen und Embolien auszeichnen (9).

In Zusammenarbeit mit unserem Pathologen, Herrn *Emminger*, Augsburg, beobachteten wir in letzter Zeit 8 Icterusfälle mit teilweise nachweisbarer Leberschädigung, bei denen es neben cholämischen Blutungen *paradoxerweise* gleichzeitig zum Thrombosegeschehen kam. In 2 Fällen gelang es uns, bis kurz vor dem unerwarteten Embolietod das Prothrombinpotential zu verfolgen, weshalb wir sie als Beispiel demonstrieren.

Fall 1 (Abb. 1). 84jährige Frau. Auftreten eines massiven Icterus 4 Wochen vor der Klinikaufnahme.

Autopsie. Stenosierendes Magenkarzinom mit Kompression des Ductus choledochus. Cholämische Blutung im Magendarmtrakt. Daneben *parietale Thrombose* im linken Herzvorhof. *Thrombose* der V. cava caudalis und der V. renalis links. Fulminante Lungenembolie

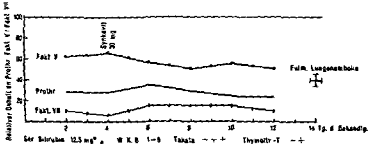


Abb. 1, Fall 2 R. V., 84jährige Frau Diagnose. Magenkarzinom, Verschlußicterus, Leberschaden.

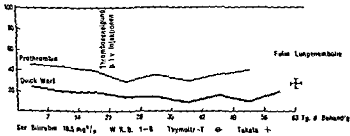


Abb. 2, Fall 2 E. M., 48jährige Frau. Diagnose: Pancreaskarzinom, Verschlußicterus.

iden stereotyp Abmagerung, schwere Durchfälle, Freßunlust, terminaler Durst, in manchen Fällen Ansteigen des Rest-N, Eiweißausscheidung im Urin. Der Tod tritt nicht an Blutungen ein, sondern an schweren, histologisch faßbaren degenerativen und entzündlichen Veränderungen in Niere, Leber und Dünndarm.

Résumé. Nous avons comparé à celle de l'héparine naturelle la toxicité de divers héparinoïdes tels que l'ester polysulfurique d'un méthyl-glucoside de galacturonate de méthyle polymérisé, des esters polysulfuriques de l'acide chondroïtinsulfurique dégradé, les esters sulfuriques du xylane[2], l'héparine naturelle sulfatée.

Les différents produits ont été administrés par injection intraveineuse quotidienne. Tous les animaux traités (20 chiens) par les héparinoïdes moururent: ceux recevant 10 mg/kg périrent après 10–35 injections et ceux recevant 20 mg/kg après 5–13 injections. Au contraire, les chiens traités par l'héparine résistèrent au moins à 30 injections de 20 mg/kg, et ceci malgré une activité anticoagulante de l'héparine 3 fois plus forte que celle des héparinoïdes. Les symptômes de l'empoisonnement sont identiques pour tous les héparinoïdes: amaigrissement, diarrhées graves, refus de manger, soif terminale et, dans quelques cas, élévation de l'azote résiduel, excrétion urinaire d'albumine. La mort n'est pas causée par des hémorragies, mais elle résulte de graves modifications dégénératives et inflammatoires, perceptibles histologiquement et affectant les reins, le foie et l'intestin grêle.

Summary. Various heparinoids such as the sodium salt of sulfated polygalacturonic acid methyl ester methyl glycoside, polysulfuric acid ester of fractionated chondroitinsulfuric acid, sulfuric esters of xylane[2], natural heparin treated with sulfurating agents, were investigated. Their toxicity was compared with heparin on 20 dogs when given daily intravenously. All of the animals receiving daily 10 mg/kg body weight died after 10–35 injections, those receiving 20 mg/kg after 5–13 injections, contrary to heparin, of which at least 30 injections at 20 mg/kg were tolerated though its anticoagulant activity is three times that of heparinoids. The poisoning symptoms in the dog are stereotyp with all heparinoids: emaciation, severe diarrhœa, refusal to take food, terminal thirst, in some cases rise of the nonprotein-N, urinary albumen excretion. Death is not caused by hæmorrhages, but because of severe, histologically conceivable, degenerative and inflamed changes in the kidney, liver, and small intestine.

Beitrag zum überraschenden Embolietod bei kontrolliertem Prothrombinpotential

J. Lederle

Chirurgische Klinik der Städtischen Krankenanstalten, Augsburg (Deutschland) – Chefarzt: Dr. Mack

Wichtige klinische Gesic
Antikoagulantien in der Chi
Ergebnissen der klinischen
man in die absolute und relative einzuteilen pflegt (3, 7, 11, 14, 15, 18, 19).

Im Rahmen der absoluten Kontraindikation stehen der Leberschaden, die hämorrha-
... Diathese sowie Vitamin-K-Mangelzustände an erster Stelle. Letztere Gruppe ist

Résumé. Dans le cadre de la prophylaxie de l'embolie et de la thrombose, on détermina le taux de prothrombine chez des malades présentant un ictère occlusif avec hémorragies. Bien que le taux de prothrombine de ces malades qui ne reçurent pas d'anticoagulant fût situé au niveau des valeurs thérapeutiques, il se produisit des thromboses et des embolies mortelles L'autopsie confirma ce fait paradoxal, qu'il peut exister, à côté du processus thrombotique, également des manifestations secondaires hémorragiques qui sont observées lors du surdosage d'anticoagulants.

Summary. During the course of prophylaxis of embolism and thrombosis the prothrombin potential of patients presenting obstructive jaundice with hæmorrhage was determined. *Although the prothrombin potential of these patients layed without having received anti*coagulants within the therapeutic field thrombosis and fatal embolism occurred. Autopsy revealed paradoxically in addition to the thrombotic process, the side-effects observed in reduced prothrombin potential or overdosage with anticoagulants. The available literature is criticized.

Fall 2 (Abb. 2). 48jährige Frau. In die Klinik eingewiesen zur Klärung der Diagnose Icterus Leber

agula-

rchen.
Die Kurve der Prothrombin- und Quick-Werte zeigte stark erniedrigte Werte. Auf Vitamin K-Gaben wurde verzichtet, da bei intravenösen Injektionen sofortige Thrombosierung der punktierten Venen beobachtet wurde. Fortschreitende Kachexie und plötzlicher Exitus.

Autopsie Pancreaskopfkarzinom mit Verschluß des Ductus choledochus Blutung in den Dünndarm Daneben *Thrombose* der V. femoralis rechts. Hämorrhagischer Infarkt im linken Lungenunterlappen Fulminante Lungenembolie.

Bei der Durchsicht der Literatur ergeben sich nur wenige Anhaltspunkte zur Erklärung eines derartigen Geschehens. Unter 300 Fällen von Verschlußicterus sah *Nordmann* (17) 3,6% Thrombosen und Embolien in der ersten Woche des postoperativen Heilverlaufs. *Kazda* und *Stöhr* (12) berichten bei 79 postoperativen tödlichen Lungenembolien von 19 Patienten, die als Begleiterkrankung, neben parenchymatöser, amyloider und fettiger Degeneration der Leber, einen Icterus aufwiesen. Unter 68 internen tödlichen Embolien fanden beide Autoren ebenfalls 15 Fälle mit Leberschaden und Icterus

Im Zusammenhang mit der Frage Icterus und Thrombose erscheint uns bei unseren beobachteten Fällen das Verhalten der kontrollierten Gerinnungsfaktoren sehr bemerkenswert. Fordert man zur Verhinderung von Thrombose und Embolie im Rahmen der Therapie mit Cumarinen allgemein die Senkung des Prothrombinpotentials auf Werte zwischen 10 und 30% (1, 7, 8, 18), so entsprechen unsere Werte durchaus dem optimalen therapeutischen Feld. Daß ein thrombotisches Geschehen auch in diesem sogenannten Sicherheitsbereich nicht ausgeschlossen zu sein braucht, beweisen eigene Erfahrungen und die Erfahrungen anderer Autoren (2, 22).

Zweck dieser kurzen Mitteilung ist die Anregung zur Diskussion über das Problem Icterus und Thrombose. Steht auch unsere klinische Beobachtung vereinzelt, so wird man sie nicht übergehen dürfen Sie zeigt deutlich die komplizierte Mehrschichtigkeit des Thrombose-Embolie-Problems auf.

1. *Allen, J* J. Amer. med. Ass 135, 1029 (1947). – 2 A
140, 838 (1949). – 3. *Berri, N* Dtsch. med. Wschr. 13, 42
Biochem. Z. 307, 35 (1941). – 5 *Frey, S.* Die Embolie.
W. *H.* J. Lab. clin Med. 40, 367 (1952). – 7 *Halse, T*
S. Hirzel-Verlag, Stuttgart 1950, S. 196 – 8. *Halse, Th* Med. Klin. 6, 177 (1948). – 9 *Hutter* und *Urban* Arch klin. Chir 1
enterology 19, 843 (1951)
nung. 1949, S 9 – 12. *Ka*
und *Forell, M* , Münch. me
Verein, München 1952 – 15 *Marx* und *Bayerle.* Ärztl. Forsch. 1948, 249. – 16. *Marx, R.* Ärztl. Forsch. 1952, 136. – 17 *Nordmann, O.* Chirurg 2, 913 (1930) – 18. *Schmid, J.* Die Blutgerinnung in Theorie und Praxis. Verlag W. Maudrich, Wien 1951, S 172 und 214. – 19. *Schön* u. Mitarb.: Münch. med. Wschr. 1951, 21 – 20. *Schultze, H E.*, und *Schwick, G.* Medizinische 1953, 1354, 1386. – 21. *Volkert, M.* Acta physiol scand 5, Suppl. 15 (1942) – 22. *Wright, R.*, und *Rothman, M.* Arch. Surg. 62, 25 (1951).

in der

können.

IX. Therapie mit fibrinolytisch wirkenden Substanzen
Thérapie avec des substances fibrinolytiques
Therapy with fibrinolytic substances

Le traitement fibrinolytique des thromboses et des embolies

P. Meneghini

Clinique médicale de l'Université de Gênes (Italie) – Directeur: Prof. L. Antognetti

Le système fibrinolytique du sang est constitué d'un proferment, le *plasminogène*, qui peut être transformé en ferment actif par l'action de nombreuses kinases (1, 24, 26, 34) et qui se trouve en équilibre dynamique avec un antagoniste ou *antiplasmine*.

L'enzyme actif ou *plasmine* doit être distingué de la *protéinase tryptique* et des autres *séroprotéases spécifiques*, avec leurs kinases respectives et leurs antagonistes.

Le mécanisme de l'activation du plasminogène in vivo, lié à l'activité de ses kinases (1, 26) ou à l'inhibition de ses antagonistes (21), est encore obscur: il semble toutefois exister une *régulation neuro-végétative de la fibrinolyse*, qui s'exalte dans beaucoup de réactions phlogistiques et allergiques et en général dans la reaction d'alarme de *Selye* et dans le choc (2, 3, 28, 40).

pr

Quelques-unes de ces substances ont, par contre, une action vaso-dilatatrice (5, 11), qui rendrait possible d'un côté une plus grande surface d'action à la plasmine et de l'autre côté une meilleure circulation collaterale (30).

Beaucoup d'autres substances, comme on le voit sur le tableau I, sont douées d'activité fibrinolytique. L'*acétylcholine* a une action intense mais fugace et active directement le plasminogène (40); la *novocaïne* (7), la *butazolidine* (15), l'*irgapyrine* (23) et l'*acide para-aminobenzoïque* (23), eux aussi d'une action faible et inconstante, agissent sur le plasminogène soit directement, soit en activant ses kinases, le *sulfate de protamine* et l'*adrénaline* enfin, plus faibles et inconstants, semblent diminuer

dans un petit nombre de cas elles aient provoqué une «thrombolyse» évidente, elles ont été employées seulement dans le traitement des thrombophlebites à cause de leur action analgésique et antiphlogistique (7, 30)

phlogistiques des maladies thromboemboliques, mais l'activation fibrinolytique du sang se montrait seulement après la fin du traitement (17)

Aussi une *fibrokinase pancreatique* (fibrinoclasi Serono) très active in vitro, qui a donné dans quelques cas des résultats thérapeutiques favorables (4), s'est montrée incapable d'activer in vivo la fibrinolyse

(tableau I)

Le phénomène est visible dans l'éprouvette au centre de la photographie, où il se manifeste 6 heures après la coagulation du plasma et dans celle de droite où il est complet à la 9e heure.

Un contrôle préparé dans la première éprouvette (à gauche) avec le plasma du sujet, prélevé avant l'injection, montre, 12 heures après, un caillot normalement rétracté, sans phénomènes lytiques macroscopiquement visibles (fig. 1).

A l'intense fibrinolyse qui paraît in vitro pendant le frisson et qui produit la dissolution complète du caillot, correspond in vivo une fibrinogénolyse, qui mène à une diminution du fibrinogène hématique.

Celui-ci régénère avec une rapidité considérable (20), de façon qu'il tend à se maintenir à des valeurs d'environ 50%, comme on le voit sur le schéma suivant.



Fig. 1. Fibrinolyse in vitro provoquée par le choc vaccinique

FIBRINOLYSE provoqué par une injection i.v. du vaccin antityphique	Fibrine mg % ■ et fibrinolyse % □							
	Incubation du plasma				Incubation du caillot			
	30'	6 h	12 h	24 h	30'	6 h	12 h	24 h
Avant l'injection	370 –	370 –	360 17%	350 54%	370 –	370 –	360 27%	350 54%
Pendant le frisson	331 10%	327 13%	311 16%	288 22%	331 10%	265 28%	67 82%	– 100%
3 heures après	156 57%	152 59%	148 60%	140 62%	156 57%	133 64%	62 83%	– 100%
12 heures après	163 56%	159 58%	152 59%	144 61%	163 56%	147 60%	96 74%	48 87%
24 heures après	196 47%	196 47%	190 48%	184 49%	196 47%	186 49%	176 52%	157 57%

Fig. 2. Fibrinolyse vaccinique in vivo.

Tableau I
Substances fibrinolytiques

Substance fibrinolytique	Action				Résultats		Références
	Mécanisme	Protéolyse	Intensité	Durée	expérimentaux	sur l'homme	
Anticoagulants							
Héparine	Activation du plasminogène	—	+	fugace	modestes	modestes	*Halse*
Autres substances							
Acétylcholine	Activation du plasminogène	—	++	fugace	–	–	*Soulier* et *Koupernil*
Novocaïne	du plasminogène	–	–	fugace	–	modestes	*Deutsch*
Butazolidine, Irgapyrine	du plasminogène des fibrinokinases	–	+	brève	–	modestes	*Harlert, von Kaulla* et *Sigg*
Acide para-amino benzoïque	des fibrinokinases	—	+	longue	–	–	*von Kaulla* et *Della Santa*
Sulfate de protamine	Neutralisation de l'antiplasmine	—	+	fugace	–	–	*von Kaulla* et *Della Santa*
Hormones, vitamines							
Adrénaline	Neutralisation de l'antiplasmine	-	+	brève	–	modestes	*Biggs* et *Macfarlane*
Hormone thyréotrope	–	—	+	–	–	–	*Halse*
Vitamine K	–	—	—	–	–	–	*Halse*
Enzymes							
Plasmine	Activation du plasminogène	+	++	brève	modestes	–	*von Kaulla*
Trypsine	du plasminogène	+++	+++	pas évidente in vivo	positifs	positifs	*Innerfield* et coll.
Chimotrypsine	du plasminogène	++	+++	pas évidente in vivo	positifs	–	*Sherry* et coll
Fibrinokinase, Streptokinase	du plasminogène	—	+++	pas évidente in vivo	positifs	incertains	*Campani* et coll. *Sherry* et col.
Chocs							
Choc vaccinique	Activation du plasminogène	+	+++	longue	–	positifs	*Meneghini*

Il y a quelque temps nous avons étudié la possibilité d'activer la fibrinolyse dans un but thérapeutique au moyen d'un choc: à cause de la facilité avec laquelle il est possible d'en graduer l'intensité, on a choisi le *choc vaccinique*, qui s'est montré dans l'expérience un moyen fibrinolytique puissant (28).

Le plasma, prélevé au moment du frisson ou pendant la pyrexie vaccinique, dilué et recalcifié, montre en effet une fibrinolyse massive, qui commence déjà peu après la coagulation et se complète quelques fois entre 8 ou 10 heures, en rapport avec l'intensité de la réaction au vaccin.

Pour les *artérites*, des résultats très favorables ont été obtenus avec le traitement vaccinique, associé ou non aux anticoagulants.

Il est bien connu que dans la maladie de Buerger on a employé la vaccinothérapie, qui s'est montrée particulièrement utile par la complexité de ses activités biologiques et vasomotrices (36). Nous voudrions ajouter l'action fibrinolytique du choc, qui trouve une application directe dans le traitement de la thrombose, qui parfois complique dramatiquement le cours de ces artériopathies (16).

Voici un exemple, dans lequel *la vaccinothérapie a favorisé la disparition rapide d'une symptomatologie* ischémique, caractérisée par des douleurs au repos, de la pâleur, de l'hypothermie locale, des troubles trophiques débutants et par l'apparition d'une phlébite superficielle à la face interne de la jambe gauche (*fig. 3*) *On a pu obtenir en peu de jours la disparition de la symptomatologie douloureuse* et des troubles trophiques, tandis qu'objectivement les courbes oscillométriques s'amélioraient et qu'on observait la réapparition du pouls à la pédieuse

Le cours des artérites athéro-scléroliques, lorsqu'elles étaient accompagnées de troubles trophiques ou de plus graves phénomènes nécrotiques, a été favorablement influencé par le traitement fibrinolytique. Par contre, on n'a observé que rarement dans les formes plus légères des variations du temps de claudication ou des courbes oscillométriques.

La vaccinothérapie a aussi dans ces cas une indication précise dans la thrombose qui est souvent responsable d'un syndrome d'ischémie relative ou absolue. Il peut être très utile d'associer en ces cas la thérapie anticoagulante, à cause des influences favorables qu'elle aussi exerce sur la circulation collatérale

Dans le cas suivant, homme de 72 ans avec une gangrène sèche d'un orteil, apparue brusquement quelques jours avant l'admission à notre Clinique, on est arrivé à l'aide de ces moyens à obtenir la disparition des douleurs et la réparation des tissus nécrosés (fig 4).

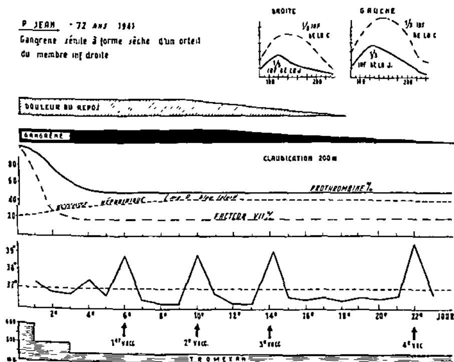


Fig. 4 Traitement fibrinolytique et anticoagulant d'une gangrène sénile à forme sèche d'un orteil.

Avec l'atténuation des phénomènes lytiques, la fibrinogénémie rejoint rapidement la norme (fig. 2).

Le type de vaccin employé est indifférent, pourvu qu'il soit capable de provoquer une réaction suffisante et ainsi un petit choc (29). Nous avons employé de temps à autre les vaccins antityphique, antistreptococcique et enfin antipyogénique polyvalent, en doses progressives, par voie intraveineuse.

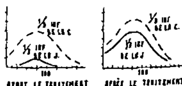
Pendant la phase de réaction au vaccin, on observe un «état thrombophilique» transitoire, lié à la brusque excitation sympathique; dans la phase succédant au choc, on observe au contraire une hypocoagulabilité hématique, qui persiste pendant 24–48 heures, avec hypinose, hypoprothrombinémie et hyperactivité héparinique du sang (29, 32)

L'activation fibrinolytique commence par le frisson et se prolonge pendant la phase de choc, pour disparaître au cours de 18 heures.

Le traitement doit tenir compte de ces variations pour établir la succession exacte des injections, que nous avons répétées tous les 3–5 jours pendant une période variant d'une semaine à un mois ou plus, selon les cas.

Notre expérience remonte à l'année 1919 et se réfère à 120 syndromes thromboemboliques étudiés dans notre clinique· 15 thromboartérites, 60 thrombophlébites et 15 embolies pulmonaires ou périphériques.

Le traitement fut tour à tour fibrinolytique, au moyen du choc vaccinique ou d'autres substances, puis fibrinolytique et anticoagulant avec héparine ou tromexan, quelquefois avec association d'antibiotiques, pour en étudier les influences respectives. Enfin il fut parfois anticoagulant, vasodilatateur ou seulement symptomatique à titre de contrôle.



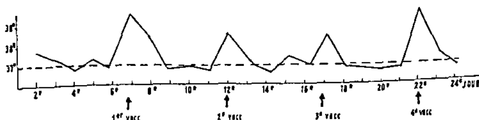


Fig. 3. Phlebitis migrans et thrombose poplitée au cours d'une artérite juvénile, traitées avec le choc vaccinique.

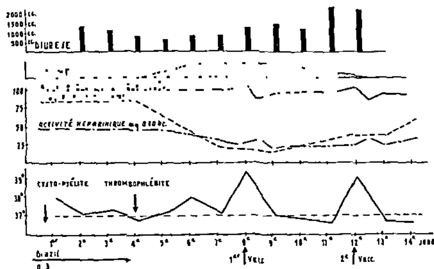


Fig. 6 Thrombophlébite du membre inférieur gauche traité par le choc vaccinique.

de notre Université, où le traitement fibrinolytique avec le vaccin est devenu une routine et a été expérimenté dans plus de 150 cas avec des résultats excellents

Dans les *thrombophlébites médicales*, la choc-vaccinothérapie est capable de faire disparaître l'état morbide avec une rapidité au moins égale à celle d'un traitement aux anticoagulants

Ce sont surtout les *thrombophlébites infectieuses*, qui réagissent le mieux au traitement fibrinolytique.

Le cas suivant concerne une thrombophlébite profondo surgie au cours d'une cysto-pyelite chez une femme, une seule injection de vaccin a été suffisante pour couper la fièvre et faire disparaître les symptômes en peu de jours (fig 6).

Aussi les *phlébites* et les *lymphangites des variqueux* furent sensibles au traitement qui a favorisé la réparation des ulcères trophiques et la réabsorption de l'œdème chronique des jambes

Des résultats moyens ont été obtenus, par contre, dans les *phlébites des cardiopathiques*, particulièrement celles des membres supérieurs. Les résultats furent moyens ou négatifs dans les *phlébites des cancéreux et des goutteux*

L'*infarctus pulmonaire* est représenté dans notre casuistique par 11 cas (18%).

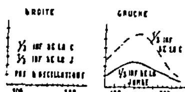
diminuèrent avec rémission complète de la symptomatologie pulmonaire et thrombophlébitique (fig. 7).

Le danger d'une embolisation renouvelée du poumon, comme c'est le cas avec le traitement anticoagulant s'il n'est pas conduit avec le plus grand soin (33), s'est montré pratiquement inexistant.

D'autrefois, on a obtenu la rémission complète des symptômes cliniques, malgré l'occlusion persistante du vaisseau intéressé (fig. 8).

D MARIE 74 ans ([illegible])

Artérite diabétique, gangrène ischémique du membre inf droit
Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque



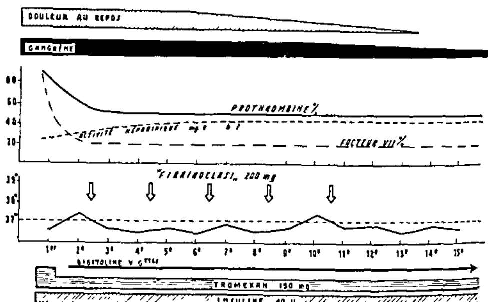


Fig 5 Traitement associé anticoagulant et fibrinolytique avec la fibrinoclasi d'une gangrène diabétique.

Dans le traitement des *artérites diabétiques*, le choc peut transitoirement déranger le métabolisme des hydrates de carbone. L'âge avancé et l'hypertension ne constituent avec le diabète qu'une contre-indication relative au traitement vaccinique, qui ne semble pas aggraver les conditions cardiaques objectives ou électrocardiographiques. Il peut toutefois être utile, dans ces conditions, d'employer d'autres substances fibrinolytiques, associées ou non à des anticoagulants la plus efficace mise à notre disposition nous semblait être la fibrinoclasi

une guérison clinique satisfaisante (fig. 5).

Nous n'avons obtenu enfin aucun résultat appréciable dans le traitement d'une *artérite par congélation* et d'une *thrombose traumatique* de l'artère humérale.

Les *thrombophlébites gynécologiques et chirurgicales* représentent un des champs d'action les plus favorables au traitement fibrinolytique· la phlébothrombose, liée aux facteurs complexes de la «thrombophilie de la grossesse et du cours post-opératoire» (6, 27), cède souvent d'une manière surprenante à cette thérapie qui n'exige aucun contrôle et évite tout risque hémorragique.

Grâce à la courtoise collaboration du Prof. *Maurizio* et du Prof. *Stropeni*, nous avons pu ajouter à notre expérience celle bien plus vaste des Cliniques Gynécologique et Chirurgicale

En conclusion, il nous semble pouvoir affirmer que le choc vaccinique représente le moyen thrombolytique le plus efficace à notre disposition. Il a une action plus intense et plus complexe que celle des ferments fibrinolytiques et il trouve son indication dans le traitement médical des thromboses artérielles et des embolies périphériques, des thrombophlébites et de la maladie thromboembolique. Il peut enfin être utilement associé à la thérapie anticoagulante.

1. *Astrup, T.*: Biochem. J 50, 5 (1951) – 2 *Berg, S. P.* Klin. Wschr. 29, 507 (1950). – 3. *Biggs, R. M*, et *Macfarlane, R. G.* Human Blood Coagulation Blackwell, Oxford (1953). – 4. *Campani, M.*, *Florio, I*, et *Bono, F.* Minerva chir. (Torino) 7, 819 (1952) – 5 *Cataldi, R.*. Inform. med. (Genova) 4, 299 (1950). – 6 *Cataldi, R*, *Mereto, A*, et *Pastorino, D* Inform. med (Genova) 6, 178 (1952). – 7. *Deutsch, E*. Wien. Z. inn Med. 33, 167 (1952) – 8 *Eichenberger, F*, *Kickhofen, B*, et *Schmidhauser, M* · Schweiz. med. Wschr. 81, 65 (1951). – 9 *Eichenberger, F*, et *Schmidhauser, M.* Helv. med. Acta 10, 52 (1952) – 10. *Enria, G.*, et *Ferrero, R.* Arch. Sci med 91, 23 (1953). – 11. *Gilbert, N. C.*, et *Nalefsky, L. A.*, J Lab. clin. Med 34, 797 (1949). – 12 *Guest, M M*, *Daly, B. M.*, *Ware, A. G.*, et *Seegers, W H* J. clin. Invest. 27, 793 (1948). – 13 *Halse, T H* Fibrinolyse. Cantor, Freiburg 1948. – 14 *Halse, T. H* Arch int Pharmacodyn. 86, 168 (1951) – 15 *Hartert, H.* Diskussionsbemerkung Kongr. intern. Med, Wiesbaden 1952. – 16. *Hines, A.*, et *Barker, N W.* Med. Clin. N. Amer. 33, 335 (1949). – 17. *Innerfield, I.*, *Schwarz, A*, et *Angrist, A.* J clin Invest. 31, 1049 (1952). – 18. *Jaques, L. B* Biochem J. 32, 1181 (1938). – 19 *Johnson, S A* Science 117, 229 (1953). – 20. *Jurgens, R*, et *Studer, A.* Helv. med Acta 13, 309 (1948). – 21 *Kaulla, K N von* Klin. Wschr. 29, 422 (1951). – 22 *Kaulla, K. N. von* Klin. Wschr. 31, 40 (1953) – 23 *Kaulla, K N von*, et *Della Santa, R* · Sang 22, 720 (1952). – 24. *Kaulla, K. N von*, et *Shettles, L. B* Proc Soc exp. Biol (N. Y.) 83, 652 (1953) –

– 26. *Lewis, J. H.*, et *Ferguson, J. H*

runs' Beitr. klin. Chir. 184, 4 (1952). –

9) – 29. *Meneghini, P* · Inform. med

i problemi della coagulazione, Genova

? , et *Gozzano, G* · Arch. «Maragliano»

Inform med. (Genova) 3, 63 (1949). –

33. *Merz, W R.* Schweiz med. Wschr. 83, 407 (1953). – 34. *Milstone, J. H* J Immunol. 42, 109 (1941). – 35 *Pescetto, G.* Pathologica 45, 217 (1953). – 36 *Sabatini, G.* Le arteriti periferiche, Rel. 50 Congr. Soc. ital. Med int Ed Pozzi, Rome 1949 – 37. *Sherley, S K.*, et *Guz, A.* Brit med. J. 1953/2, 1341 – 38. *Sherry, S.*, *Titchener, A*, *Gottesman, L*, *Wasserman, P.*, et *Troll, W.* J. Lab. clin. Med 38, 952 (1953) – 39 *Sigg, R* Praxis 41, 1073 (1952) – 40 *Soulier, J. P*, et *Koupernik, C.* Sang 19, 362 (1948) – 41 *Tagnon, H J.*, *Davidson, C S.*, et *Taylor, F H* J clin Invest. 21, 533 (1942). – 42 *Tsevrenis, H.* Rev. Hémat. 8, 263 (1953)

Résumé. Après avoir rappelé les moyens thérapeutiques propres à activer la fibrinolyse, l'auteur illustre les avantages du choc provoqué par vaccination intraveineuse. Le choc vaccinique est à même de favoriser la thrombolyse, avec des résultats éclatants dans le traitement médical des embolies périphériques et de la maladie thromboembolique. Dans les artérites le traitement agit particulièrement sur la thrombose, tandis que dans les occlusions coronariennes et cérébrales il est moins conseillable, vu les dangers provenant du choc L'emploi d'autres substances fibrinolytiques, afin d'éviter ce désavantage, a donné jusqu'ici des résultats incertains L'auteur relève l'opportunité d'associer le traitement fibrinolytique avec celui anticoagulant et il souligne l'action qu'ont tous les deux sur la circulation collatérale, qui permet la guérison clinique même en cas d'un obstacle vasculaire permanent

olysis, the

vaccine, a

cine-induc-

treatment

of peripheral embolism and thromboembolic conditions. In arteritis, treatment is pre-

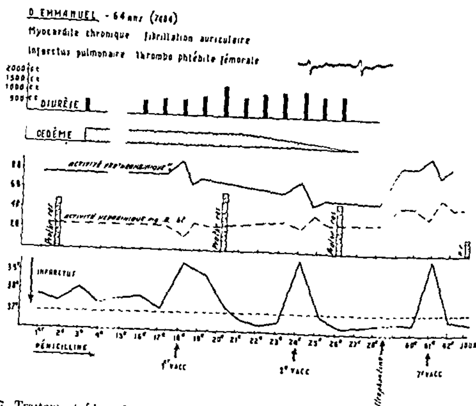


Fig. 7. Traitement fibrinolytique d'une thrombophlébite fémorale avec infarctus pulmonaire.



Fig. 8. Oblitération de la veine axillaire après la disparition de la symptomatologie clinique.

Que le choc vaccinique soit capable de favoriser la lyse d'un caillot fibrineux obstruant un vaisseau, est prouvé par les résultats que l'on peut obtenir dans le traitement médical de *l'embolie périphérique.*

Nous en avons traité 3 cas: l'un de l'humérale et deux des membres inférieurs.

Le choc vaccinique a permis d'éviter le danger d'une nécrose massive du membre intéressé, avec une atténuation rapide et disparition de la pâleur, de l'hypothermie et des douleurs ischémiques et avec la reprise du pouls en aval de l'occlusion.

Dans les *occlusions coronariennes et cérébrales* notre expérience a été limitée par les dangers inhérents au choc (37): nous avons traité seulement quelques cas particuliers sans avantage évident.

Le traitement fibrinolytique peut trouver toutefois dans ces cas une application favorable à moyen d'enzymes actifs, qui ne provoquent pas de réactions générales dangereuses. dans les occlusions coronariennes il y a aussi un taux élevé de substances antilytiques dans le sang (12).

X. Prophylaxe der Thrombose – Prophylaxie de la Thrombose
Prophylaxis of Thrombosis

1. KONSERVATIVE PROPHYLAXE DER THROMBOSE
MÉTHODE CONSERVATRICE – BY CONSERVATIVE METHODS

Prophylaxie des thromboses et des embolies

H. Paschoud, Lausanne (Suisse)

La thrombo-embolie reste-t-elle ce «souci constant qui fut celui de *de Quervain* après son épuisante statistique»?

Forque incriminait le luxe alimentaire habituel à la classe bourgeoise, mais les hauts salaires modernes ont renversé la situation en mettant bons morceaux, alcool et surabondance précisément dans les couches de la population dont la masse s'adresse aux hôpitaux. Les embolies mortelles sont aujourd'hui trois fois plus fréquentes chez la femme que chez l'homme, mais il y a beaucoup plus de femmes que d'hommes qui dépassent le poids normal.

8 thrombo-embolies mortelles assez irrégulièrement réparties de 1919–1938, puis une seule, non confirmée, de 1939–1953, et la presque disparition des thrombo-phlébites: voici ce que je vais tenter d'expliquer sans devoir invoquer la thérapeutique anticoagulante moderne.

Jusqu'en 1938, en 19 ans, c'est le $3^0/_{00}$ de mes opérés *de l'abdomen* qui succombe à une embolie (2834 cas) et dès 1939, pendant 14 années, ce n'est qu'un seul cas, suspect, sur 1963 opérations abdominales (autopsie refusée).

L'hypercoagulabilité du sang n'est pas la cause primitive Une coagulation dans les temps normaux n'exclut pas davantage la possibilité d'une thrombose que l'hypercoagulabilité ne signifie nécessairement la thrombose (*Feissly*)

La prophylaxie des thromboses veineuses par anticoagulants et leur traitement par les mêmes moyens, ce n'est pas la même chose Si l'héparinisation arrête la thrombose débutante, elle ne la prévient pas sûrement

«Nous comprenons par hyperémie réactive, disait *Bier*, l'afflux de sang particulier qui se présente lorsque le circuit sanguin des organes est rétabli après interruption momentanée La même hyperémie réactive a lieu lorsque la circulation n'est empêchée que par la stase veineuse.»

Or, c'est le déficit local en oxygène qui provoque l'hyperémie réactive (*Krogh*). Après une opération majeure, il y a diminution de la teneur normale du sang artériel en oxygène et

du métabolisme nécessitent une vitesse circulatoire normale.

dominantly active on the complicating thromboses, while in coronaric and cerebral occlusions it is somewhat less advisable on account of the shock. The use of other fibrinolytic agents, with the purpose of obviating to this drawback, has up to the present yielded only incertain results. The author is in favour of associating the fibrinolytic with the anticoagulant treatment, emphasizing the action of both on the collateral circulation, which may ensue clinical restitution also in cases in which an irreversible vascular damage has taken place

Zusammenfassung. Nachdem der Autor die therapeutischen Mittel, die die Fibrinolyse zu aktivieren vermögen, angedeutet hat, beschreibt er die Vorteile des provozierten Schocks mittels der von ihm seit 1919 in vielen Fällen erprobten intravenösen Impfung Der durch Impfung hervorgerufene Schock ist in der Lage, die Thrombolyse zu begünstigen, mit überraschenden Erfolgen in der Behandlung der peripheren Embolien und der thromboembolischen Krankheit. Bei Schlagaderentzündung wirkt die Behandlung vorwiegend auf die Thrombose, welche den Verlauf komplizieren konnte, während bei Verschlüssen der Herzkranz- und Gehirnarterien die Behandlung weniger indiziert ist wegen der Gefahren des Schocks. Der Gebrauch anderer fibrinolytischer Substanzen hat bisher wechselnde Erfolge gezeigt. Der Autor hebt die Notwendigkeit hervor, die fibrinolytische mit der antikoagulierenden Behandlung zu verbinden, und unterstreicht die Wirkung, welche beide auf den Kollateralkreislauf ausüben und so die klinische Heilung auch in Fällen gestattet, in welchen der Gefäßschaden sonst unabänderlich wäre.

Discussion

in der das Fibrin zu einem sicher nicht geringen Teil verschwindet.

E. Eichenberger, Bern (Schweiz). Die intravenöse Injektion von hochgereinigten bakteriellen Polysacchandpyrogenen führt beim Menschen zu einer erheblichen Aktivierung der Fibrinolyse, die mit der Hartertschen Thrombelastographie nachgewiesen werden kann. Dies als Beitrag zu der von *Meneghini* beschriebenen Vaccinotherapie der Thrombose.

La prophylaxie de la thrombo-embolie consisterait, d'après ces prémices, à prévenir l'a[illegible] de produits de déchets dans l'organisme et à assurer une circulation abonda[illegible]

[illegible]

1. Par la préparation soigneuse à l'opération par un régime alimentaire à basse teneur sodique, *haut en potassium, phosphore et calcium (végétaux verts)* jusqu'à ce que la densité urinaire basse de 1005 environ reste stable malgré la restriction contrôlée de la boisson.

2. Par l'élim[illegible] moyens et à l'abondance du [illegible]

3. Chez les [illegible] préopératoire. [illegible] barométrique.

4. Par les *levers pluriquotidiens des opérés*, même des plus graves. Ce sont de simples stations debout, répétées, réalisant la vidange des réservoirs splanchniques. En cas de contre-indication majeure: lente bascule du lit en position de Trendelenburg et inversément (lit [illegible]

[illegible] générateurs de stase. Ce rayonnement doit être [illegible]

atropiniques sur le végétatif et pouvoir anesthésique considérable.

[illegible] furent endormis et réveillés dans leur chambre, dans leur lit, par [illegible] C'est la plus [illegible]

Le complexe méthodologique ici décrit postule une signification très générale en pathologie abdominale. L'hyperémie *activée* que l'on obtient réalise davantage que l'hyperémie réactive de *Bier*. Elle unit l'hyperémie artérielle et l'hyperémie veineuse en un courant assurant l'évacuation accélérée des produits de déchets, et l'hyperoxygénation des tissus.

Résumé. L'auteur a observé chez ses opérés abdominaux, de 1919–1938, 8 thromboembolies mortelles confirmées par l'autopsie et plusieurs thromboses veineuses; de 1939 à 1953, *un* seul cas mortel suspect de thromboembolie (non confirmé), et peu ou pas de thromboses veineuses.

Pratiquant dès 1934 les levers quotidiens de ses opérés, dès le jour de l'opération, il a [illegible] isolée n'offrait pas une sécurité *absolue*. S'attachant, en [illegible]

les facteurs principaux de surexcitation vagale (dépression atmosphérique soudaine, [illegible] locale), recourant à la *suroxygénation prolongée du champ opératoire par les ultra-violets* à dose de seuil d'érythème (*Havlicek*), l'auteur a obtenu la sécurité en ces 14 dernières années sans recourir à une prophylaxie anticoagulante. Une prophylaxie logique des thromboses et embolies ne paraît pouvoir résulter que d'un ensemble de mesures rigoureusement appliquées et non pas d'une panacée quelconque.

Summary. From 1919–1938, the author has observed on his patients after abdominal operations eight lethal thromboembolisms and several venous thromboses; from 1939 to

La prophylaxie de la thrombo-embolie consisterait, d'après ces prémices, à prévenir l'accumulation de produits de déchets dans l'organisme et à assurer une circulation abondante, celle de retour surtout, d'un sang riche en réserve alcaline et en oxygène.

C'est bien là ce que nous avons réalisé depuis 1938.

1. Par la préparation soigneuse à l'opération par un régime alimentaire à basse teneur sodique, haut en potassium, phosphore et calcium (végétaux verts) jusqu'à ce que la densité urinaire basse de 1005 environ reste stable malgré la restriction contrôlée de la boisson.

2 Par l'élimination de toute leucocytose alimentaire, grâce aux mêmes moyens et à

barométrique.

4 Par les levers pluriquotidiens des opérés, même des plus graves Ce sont de simples *stations debout, répétées, réalisant la vidange des réservoirs splanchniques En cas de contre-*indication majeure: lente bascule du lit en position de Trendelenburg et inversément (lit basculant).

5. Par usage peropératoire d'irradiations de la cavité peritonéale aux rayons ultra-violets (*Hatlícek*), à seuil dosé d'érythème, réalisant une hyperémie splanchnique de plusieurs jours comme toute réaction aux ultra-violets Ce sont les ultra-violets qui déterminent cette atténuation si considérable des douleurs postopératoires qu'elle permet des levers faciles et la suppression des calmants opiacés générateurs de stase Ce rayonnement doit être considéré aujourd'hui comme un antihistaminique physique, comparable aux antihistaminiques de synthèse, par des propriétés pareilles· antianaphylactiques, action sur la musculature lisse, atropiniques sur le végétatif et pouvoir anesthésique considérable.

6 Enfin, tous nos opérés furent endormis et réveillés dans leur chambre, dans leur lit, par induction intraveineuse, leur évitant ainsi toute angoisse visuelle ou auditive. C'est la plus bienfaisante acquisition de la chirurgie moderne

Résumé. L'auteur a observé chez ses opérés abdominaux, de 1919–1938, 8 thrombo-embolies mortelles confirmées par l'autopsie et plusieurs thromboses veineuses; de 1939 à 1953, un seul cas mortel suspect de thromboembolie (non confirmé), et peu ou pas de thromboses veineuses

Pratiquant dès 1934 les levers quotidiens de ses opérés, dès le jour de l'opération, il a constaté que *cette prophylaxie isolée n'offrait pas une sécurité absolue* S'attachant, en outre, depuis 1938, à prévenir chez les opérés les facteurs de leucocytose digestive (idées de *Kouchakoff*), de lipémie, d'accumulation tissulaire de produits de déchets du métabolisme et les facteurs principaux de surexcitation vagale (dépression atmosphérique soudaine, acidose locale), recourant à la suroxygénation prolongée du champ opératoire par les ultra-violets à dose de seuil d'érythème (*Hatlicek*), l'auteur a obtenu la sécurité en ces 14 dernières années sans recourir à une prophylaxie anticoagulante Une prophylaxie logique des thromboses et embolies ne paraît pouvoir résulter que d'un ensemble de mesures rigoureusement appliquées et non pas d'*une panacée quelconque*

Summary. From 1919–1938, the author has observed on his patients after abdominal operations eight lethal thromboembolisms and several venous thromboses; from 1939 to

Die zweite Hauptursache, die Schädigung der Gefäßwände, suchen wohl alle Operateure durch *sorgfältiges Vorgehen beim Eingriff zu vermeiden, z. B. durch scharfe Durchtrennung* des Gewebes statt des Abschiebens mit Stieltupfern, die das Gewebe eher schädigen können.

Etwas in den Hintergrund getreten ist anscheinend die dritte Hauptursache der Thrombenbildung, der rade dieser läßt sich Erleichterung des nur erforderlich, das Fußende des Bettes, unmittelbar nach der Operation beginnend, für 4 Tage auf 25 cm hohe Holzklötze zu stellen, damit ein besserer venöser Rückfluß erreicht werde, wie man anatomisch leicht begründen kann. Dieses Verfahren übt Vortragender seit mehr als 20 Jahren. Damit konnte in seinem früheren Wirkungskreis in Reichenberg die Häufigkeit der Thrombosen und Embolien wesentlich herabgesetzt werden. An der Universitätsfrauenklinik in Rostock sind seit Ende 1945 bis Juni 1954 rund 6400 große gynäkologische Operationen ausgeführt worden. Bei den ersten *4000 Fällen sind 4 tödliche* Lungenembolien vorgekommen = 0,1%. Diese Zahl war damals eine der günstigsten der Weltliteratur. Auf die letzten 2400 Fälle kommen aber trotz gleicher Operationstechnik, gleicher Vor- und Nachbehandlung und besonders gleicher Hochlagerung des Bettfußendes aller Frischoperierten 11 Emboliètodesfälle, insgesamt also 15 = 0,23%. Gerade die Häufung von tödlichen Embolien, besonders im Jahre 1951, beweist wieder einmal die längst bekannte Tatsache, daß es bei der Häufigkeit des thromboembolischen Geschehens noch große, nicht restlos geklärte Schwankungen gibt.

Trotz dieses Rückganges der guten Erfolge wird die Hochlagerung des Bettfußendes weiter dringend empfohlen. Sie ist bei allen Kranken anwendbar, und theoretisch ist jeder über 15 Jahre alte Patient nach einer Operation thrombosegefährdet. Das Mittel ist unschädlich, beeinträchtigt weder Atmung noch Kreislauf, ist auch bei schwerkranken Patienten anwendbar, denen man z. B. das Frühaufstehen nicht zumuten konnte, abgesehen davon, daß dieses und die sonst so empfehlenswerte *Atemgymnastik bei narkotisierten* Menschen in den ersten Stunden nicht in Betracht kommen, wo die Gefahr der Thrombenbildung am größten sein dürfte.

Da sich die Anwendung gerinnungshemmender Mittel bestens bewährt hat und die physikalische Behandlung durch Hochstellung des Bettfußendes gleichfalls Vorteile aufweist, wird empfohlen, die beiden Verfahren miteinander zu kombinieren und dadurch zur Verhütung von Thrombosen und Embolien nach Operationen beizutragen.

Zusammenfassung. In den letzten Jahren befassen sich die meisten Arbeiten über Thrombose *mit der Blutbeschaffenheit, besonders mit dem so überaus wichtigen Gerinnungsproblem*, mit neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen aus dem Gebiete der Lehre allerdings durch *wird gegenüber* der Flut von Arbeiten der ersten Gruppe weniger berücksichtigt. Dasselbe gilt für die dritte Teilursache, den gegen Ende jeder Operation am meisten darniederliegenden Kreislauf. Gerade dieser läßt sich durch physikalische Maßnahmen günstig beeinflussen, die eine Erleichterung für den venösen Rückfluß aus der unteren Körperhälfte schaffen. Als einfachstes, billigstes, unschädliches und erfolgreiches Verfahren ist die Hochlagerung des Bettfußendes bei allen über 15 Jahre alten Kranken anzusehen, denn theoretisch ist jeder Frischoperierte thrombosegefährdet. Diese Hochlagerung ist schon vor dem Aufwachen

1953, one single lethal case of suspected thromboembolism (not confirmed) and few or no venous thromboses.

Since 1934, the author orders daily mobilization, even at the day of operation. He has observed that this prophylaxis alone does not offer *absolute* security. Since 1938, he has further endeavoured to guard his patients from the following factors: digestive leucocytosis (*Kouchakoff*), lipæmia, accumulation of metabolic offal products in the tissues and the main factors of a vagal hyperexcitation (sudden atmospheric depression, local acidosis). For this purpose, he made use of a prolongated hyperoxygenation of the region by the aid of UV at a liminal dosis of erythema (*Havlicek*) The author has obtained the required security during these last fourteen years without the administration of an anticoagulant prophylaxis. A logical prophylaxis of thromboembolism seems only to be obtainable by an ensemble of rigorously applied measures and not by any panacea

Zusammenfassung. Der Autor hat bei seinen abdominal Operierten von 1919 bis 1938 8 sichere tödliche Thromboembolien und mehrere venose Thrombosen beobachtet, von 1939 bis 1953 einen einzigen Todesfall, als dessen Ursache man eine – nicht sicher nachgewiesene – Thromboembolie annahm und wenige oder keine venosen Thrombosen.

Seit 1934 läßt der Autor seine Patienten vom Tage der Operation an täglich aufstehen. Er hat beobachtet, daß diese isolierte Prophylaxe keine *absolute* Sicherheit bietet Seit 1938 ist er zusätzlich bemüht, bei seinen Patienten die folgenden Faktoren auszuschalten: digestive Leukocytose (*Kouchakoff*), Lipämie, Anreicherung von Stoffwechselabbauprodukten in den Geweben und die hauptsächlichsten Ursachen einer Vagusübererregung (plötzlicher Luftdruckabfall, lokale Acidose). Zu diesem Zwecke wandte er eine anhaltende Sauerstoffübersättigung des Operationsgebietes durch UV-Bestrahlung mit Erythemschwellen-

ter Maßnahmen und nicht durch irgendein Allerweltsmittel erreicht werden.

Thromboembolieverhütung nach gynäkologischen Operationen

H. H Schmid, Rostock

Universitätsfrauenklinik Rostock (Deutschland) – Direktor: Prof. H. H. Schmid

Von den drei Hauptursachen der Thrombenbildung wird seit den ersten Arbeiten von schweizerischen, skandinavischen und amerikanischen Autoren in der ganzen Welt besonders die Blutbeschaffenheit berücksichtigt. Man versucht, diese Teilursache prophylaktisch und therapeutisch durch Anwendung gerinnungshemmender Mittel zu beeinflussen, um den Prothrombingehalt des Blutes zu vermindern, die Gerinnungszeit zu verlängern, und bei gefährdeten Menschen, also bei fettleibigen, meist älteren oder kachektischen Kranken, die Thrombenbildung als Grundlage der Emboliegefahr zu verhüten. Nicht zu vernachlässigen sind dabei die Gefahren durch nachträgliche Blutung; sicher sind nicht alle schon vorgekommenen Verblutungsfälle veröffentlicht worden. Die technischen und materiellen Schwierigkeiten der bei Anwendung der Antikoagulantien erforderlichen Laboratoriumsuntersuchungen seien nur nebenbei erwähnt.

Die zweite Hauptursache, die Schädigung der Gefäßwände, suchen wohl alle Operateure durch sorgfältiges Vorgehen beim Eingriff zu vermeiden, z. B. durch scharfe Durchtrennung des Gewebes statt des Abschiebens mit Stieltupfern, die das Gewebe eher schädigen können.

Etwas in den Hintergrund getreten ist anscheinend die dritte Hauptursache der Thrombenbildung, der gegen Ende jeder größeren Operation darniederliegende Kreislauf. Gerade dieser läßt sich durch physikalische Maßnahmen günstig beeinflussen, nämlich durch Erleichterung des Rückflusses venösen Blutes aus der unteren Körperhälfte Dazu ist es nur erforderlich, das Fußende des Bettes, unmittelbar nach der Operation beginnend, für 4 Tage auf 25 cm hohe Holzklötze zu stellen, damit ein besserer venöser Rückfluß erreicht werde, wie man anatomisch leicht begründen kann. Dieses Verfahren übt Vortragender seit mehr als 20 Jahren Damit konnte in seinem früheren Wirkungskreis in Reichenberg die Häufigkeit der Thrombosen und Embolien wesentlich herabgesetzt werden. An der Universitätsfrauenklinik in Rostock sind seit Ende 1945 bis Juni 1954 rund 6400 große gynäkologische Operationen ausgeführt worden. Bei den ersten 4000 Fällen sind 4 tödliche Lungenembolien vorgekommen = 0,1% Diese Zahl war damals eine der günstigsten der Weltliteratur. Auf die letzten 2400 Fälle kommen aber trotz gleicher Operationstechnik, gleicher Vor- und Nachbehandlung und besonders gleicher Hochlagerung des Bettfußendes aller Frischoperierten 11 Embolietodesfälle, insgesamt also 15 = 0,23%. Gerade die Häufung von tödlichen Embolien, besonders im Jahre 1951, beweist wieder einmal die längst bekannte Tatsache, daß es bei der Häufigkeit des thromboembolischen Geschehens noch

15 Jahre alte Patient nach einer Operation thrombosegefährdet Das Mittel ist unschädlich, beeinträchtigt weder Atmung noch Kreislauf, ist auch bei schwerkranken Patienten anwendbar, denen man z B. das Frühaufstehen nicht zumuten könnte, abgesehen davon, daß dieses und die sonst so empfehlenswerte Atemgymnastik bei narkotisierten Menschen in den ersten Stunden nicht in Betracht kommen, wo die Gefahr der Thrombenbildung am größten sein dürfte.

Da sich die Anwendung gerinnungshemmender Mittel bestens bewährt hat und die physikalische Behandlung durch Hochstellung des Bettfußendes gleichfalls Vorteile aufweist, wird empfohlen, die beiden Verfahren miteinander zu kombinieren und dadurch zur Verhütung von Thrombosen und Embolien nach Operationen beizutragen.

Zusammenfassung. In den letzten Jahren befassen sich die meisten Arbeiten über Thrombose mit der Blutbeschaffenheit, besonders mit dem so überaus wichtigen Gerinnungsproblem, mit neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen aus dem Gebiete der Lehre

Teilursache, den gegen Ende jeder Operation am meisten darniederliegenden Kreislauf. Gerade dieser läßt sich durch physikalische Maßnahmen günstig beeinflussen, die eine Erleichterung für den venösen Rückfluß aus der unteren Körperhälfte schaffen. Als einfachstes, billigstes, unschädliches und erfolgreiches Verfahren ist die Hochlagerung des Bettfußendes bei allen über 15 Jahre alten Kranken anzusehen, denn theoretisch ist jeder Frischoperierte thrombosegefährdet Diese Hochlagerung ist schon vor dem Aufwachen

des Patienten anwendbar, wo Frühaufstehen und Atemgymnastik noch nicht in Betracht

nungshemmender Mittel und die Hochstellung des Bettfußes gemeinsam anzuwenden.

Résumé. Ces dernières années, les différents auteurs qui s'intéressent aux thromboses se sont surtout occupés des variations des facteurs sanguins, et de l'influence des anticoagulants. La lésion de la paroi vasculaire et la circulation déficiente après intervention chirurgicale, en tant que causes accessoires d'une thrombose, n'ont pas été l'objet d'études aussi étendues. La déficience circulatoire peut être corrigée simplement par l'élévation du pied du lit. Sur 6400 opérées graves du Service de Gynécologie de la Clinique Universitaire de Rostock, il y eut 15 décès par embolie = 0,23%. On conseille en outre de combiner anticoagulants et élévation du pied du lit.

dit

clotting and with anticoagulant agents. these are generally very successfull, but dangerous because of bleeding incidents.

A second cause of thrombosis, the injury of the vessel walls, is by far less considered The same goes for a third cause, the blood circulation impaired by an operation. The latter is favourably influenced by physical measures, which facilitate the venous circulation in the lower half of the body. The elevation of the foot-end of the bed is the most successfull, cheapest, simplest and most harmless measure to be taken in alle patients older than 15, because every fresh-operated patient is menaced by thrombosis. This elevation is useful al-

elevation of the bed end is recommended.

Diskussion

R. Tournay, Paris (France) J'apporte mon approbation la plus entière à ce que vient de dire *M. Schmid*. Je recommande la surélévation des membres inférieurs dans le lit après accouchement et après opération, ceci combiné avec le bandage élastique des jambes et l'ambulation immédiate. Les schémas présentés par *Schmid* sont très convaincants quant à l'utilité de cette surélévation pour améliorer la circulation veineuse de retour *Friedlander* avait déjà donné des croquis du même ordre.

Priorité et supériorité, par rapport aux anticoagulants, du bandage élasto-compressif et de l'ambulation immédiate dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses des membres inférieurs

R. Tournay

Société française de Phlébologie, Paris (France)

Ma communication a été placée sous la rubrique «thérapeutique conservatrice». La thérapeutique conservatrice, pour moi, c'est *la thérapeutique imposée pendant 50 ans, telle un dogme, aux malheureux* phlébitiques, celle de l'immobilisation absolue prolongée 40 jours et plus. Il faut croire au contraire que l,

à leur tour et de préconiser le lever précoce,

bulation immédiate.

Ceci dit, sur quoi se base mon opinion ?

1. Sur *le fait que la méthode bandage élasto-compressif et ambulation immédiate a donné* à tous ceux qui l'ont utilisée (bien avant qu'il ne fut question d'anticoagulants) des résultats excellents, et que, depuis les anticoagulants, l'addition de ces derniers n'a pas modifié sen-

toire fréquents, c) les échecs ne sont pas rares; d) les séquelles tardives ne sont pas évitées

Quelques précisions sur ces différents points, après quoi, très brièvement, nous dirons comment nous entendons le traitement ambulatoire

Les anticoagulants n'ont pas tenu toutes leurs promesses

1. Difficulté d'emploi

La thérapeutique héparinique peut se passer d'examens de laboratoire. Mais elle exige 4, 5 et 6 injections intraveineuses par 24 heures. Est-ce toujours, est-ce souvent possible en pratique ?

En dehors de l'hôpital, de la maison de santé, assurément pas. Force est donc dans la majorité des cas d'abandonner rapidement l'héparine pour les dicoumariniques. Mais alors que l'héparine agit sur

marge de sécurité.

Le gros avantage des dicoumariniques est leur administration par voie buccale.

2. Nécessité de contrôles de laboratoire fréquents (pour les dicoumariniques)

Mais s'il est plus *facile de prescrire tant de comprimés par jour que de faire chaque 24 heures 4–6* injections intraveineuses, quel dosage indiquer et pendant combien de temps? Sans examen de laboratoire, impossible d'en décider. Sinon le traitement est fait à l'aveuglette, insuffisant ou trop

donner de réponses valables.

Possible en ville – et encore ? – impossible le plus souvent à la campagne. Faut-il donc réserver le traitement anticoagulant aux malades hospitalisés dans les cliniques et hôpitaux spécialement aménagés ?

Et puis encore, doit-on savoir que la thrombose [illegible] hypo- [illegible] bose, [illegible]

3. Echecs relativement fréquents

Les statistiques publiées sont toujours des plus satisfaisantes

Serait-ce parce qu'elles émanent d'auteurs qui n'ont eu à rassembler que les cas traités dans leurs services hospitaliers, et naturellement fort bien et correctement et très attentivement suivis et contrôlés ?

Je le pense, car comment expliquer le nombre considérable de cas que nous voyons ensuite dans nos clientèles privées, et qui n'ont tiré aucun bénéfice – ou très limité – du traitement anticoagulant institué par leur médecin traitant ?

4. Séquelles tardives non évitées

Nous avons aujourd'hui un certain recul, d'ailleurs insuffisant: ce n'est que d'ici une quinzaine d'années qu'on pourra parler avec compétence des séquelles tardives des thromboses après traitement anticoagulant.

Mais d'ores et déjà, le bilan n'est plus aussi favorable qu'on l'avait espéré. Si le traitement anticoagulant n'a pas été mis en œuvre au tout début, dès les premiers signes, avant toute propagation à la poplitée, à la fémorale, et si surtout l'on n'a pas en même temps imposé le lever ultra-précoce, les séquelles tardives sont à peu près inévitables. Tout au moins peut-on avancer qu'elles ne seront guère moins nombreuses, peut-être seulement moins importantes, que si aucun traitement anticoagulant n'avait été entrepris.

Ce n'est pas de moi, d'ailleurs, c'est de confrères américains et scandinaves, que vient la constatation désabusée «Tout phlébitique, *même s'il a été traité par les anticoagulants*, est un candidat aux ulcères.»

5. Accidents de la médication anticoagulante

Je ne ferai que mentionner les «chocs» provoqués par l'héparine intraveineuse. Ils peuvent être prévenus presque constamment – ainsi que l'a avancé et prouvé *Léger* – par l'addition à la solution héparinique d'une petite dose de procaïne.

Les accidents hémorragiques sont d'autre importance Ils sont, certes, beaucoup plus nombreux que ne les avouent la plupart des statistiques cela tient, cette fois encore, au fait que les statistiques ne concernent, à peu près toujours, que des patients hospitalisés et correctement surveillés.

Il en irait tout autrement si l'on pouvait dresser des statistiques portant sur tous les patients non hospitalisés, de la ville et de la campagne, à qui est ordonné un traitement anticoagulant. Pratiquement de telles statistiques sont impossibles à réaliser.

Pourtant l'on peut avancer que 95% des accidents dus aux anticoagulants ne sont pas publiés. Moi-même ne l'ai pas fait concernant ceux que j'ai pu constater: les observations que j'aurais pu donner auraient été incomplètes, le médecin traitant auquel on demande des renseignements sur la thérapeutique ordonnée se dérobant ou donnant des références vagues ou volontairement erronées Il n'en est pourtant pas toujours ainsi et quelques confrères m'ont remis des observations détaillées Celle par exemple d'un homme de 42 ans qui pour une thrombose fémorale reçoit, pendant 10 jours, 6, puis 4, puis 3 comprimés d'anathrombase chaque jour; le 11e jour il fait une crise cardiaque grave qui nécessite son transfert à l'hôpital où il décède avant d'avoir pu être examiné par le chef de service; à l'autopsie: hémopéricarde.

6. L'activité des anticoagulants est considérablement affaiblie si ne lui est pas adjoint l'ambulation précoce

Tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Mais alors? Dans les succès mis à l'actif des anticoagulants, quelle est la part véritable des anticoagulants, quelle est celle de l'ambulation précoce?

Pour ma part, j'aurais tendance à accorder 90% à cette dernière.

En définitive, les anticoagulants, à l'heure actuelle, ne sont ni toujours bien supportés, ni toujours actifs; ils sont d'emploi souvent difficile; ils ne sont pas exempts de dangers, parfois mortels. Ils ne peuvent, à eux seuls, constituer une thérapeutique vraiment efficace et sûre.

Force nous est donc de reconnaître – et de proclamer à cor et à cri, car trop peu de nos confrères acceptent d'en convenir – la priorité, et la supériorité, dans le traitement de la thrombose veineuse, par rapport aux anticoagulants – sans pour cela exclure ceux-ci – du bandage élasto-compressif, de l'ambulation immédiate, des thérapeutiques sympathiques.

Voici les grandes lignes de ce traitement.

Et d'abord: *Nous n'avons rien inventé.* Il nous plaît de rendre à César ce qui est à César, et à un Allemand, *H. Fischer* (3), de Wiesbaden, l'initiative, qui remonte à 1910, du bandage élasto-compressif en matière de phlébite. Lui-même s'était inspiré de *Unna*, et c'est son pansement à la colle de zinc – déjà employé dans les stases chroniques des membres inférieurs – qu'il utilisa.

En France, c'est *Nard*, de Libourne – nullement au courant des travaux de *Fischer*, qui ne vinrent à sa connaissance que tardivement et par notre intermédiaire – qui est le grand découvreur de la méthode à laquelle il ajouta tout de suite l'ambulation précoce pour laquelle militait déjà depuis des années, avec une inlassable energie et persévérance, un autre Français, *Chalier* (5), de Lyon.

Mais si la technique du bandage et celle de l'ambulation plus ou moins précoce avaient été mises au point par *H. Fischer*, puis par *E. Fischer, K. W. Fischer, Brann* (4), *Krammer, Friedländer* (6), le principe de l'ambulation *immédiate* après bandage est français et c'est à *Nard* (7) et à son élève *Dejarnac* (8) qu'on la doit. On peut lire en effet dans la très belle et très documentée monographie de *Krieg* (9), parue en 1952, et précisant la doctrine des disciples de *Fischer*, les lignes que voici «Le temps utile

phlébite depuis quelques semaines, l'ambulation peut et doit suivre aussitôt l'application du bandage.

Les principes essentiels de la méthode bandage-ambulation

A. Le bandage

1. A qui, dans quelles conditions doit-il être appliqué?

a) *Préventivement.* Son application préventive systématique dans tous les cas d'opération, d'accouchement serait certes préférable.

En pratique, on peut se contenter de l'appliquer dans *tous les cas estimés prédisposés à la thrombose*, et particulièrement

En cas de phlébite antécédente, d'hérédité phlébitique, d'insuffisance veineuse caracté-

Dans ces cas, l'application d'une bande adhésive devrait être de rigueur, soit dès avant l'acte opératoire ou l'accouchement, soit immédiatement après.

Chez les autres sujets estimés non particulièrement prédisposés à la thrombose, il sera

éditament,

J'appuie, j'insiste – avec *Nard*, dont l'expérience à ce jour est le fruit de 12 929 interventions[1] – sur l'importance capitale de la précocité de l'application du bandage.

C'est de cette précocité que dépend l'évolution ultérieure, d'elle que dépend, au cours des années suivantes, l'apparition ou non de séquelles. Un bandage appliqué dès l'extrême début fera avorter en quelques heures ou quelques jours une phlébite menaçante; il mettra à l'abri de troubles éloignés.

Plus tardivement il sera appliqué, moins parfait sera le résultat.

Aussi est-il préférable que dans tous les cas où la chose est possible – c'est-à-dire dans les hôpitaux, les maisons de santé médico-chirurgicales, les cliniques d'accouchement – le personnel infirmier soit éduqué et entraîné – sans attendre l'arrivée du médecin – à appliquer au premier symptôme signalé par l'opéré ou l'accouchée, un tel bandage.

Ce bandage, à quelque stade que ce soit d'ailleurs, sera toujours utile – et supérieur à tous autres moyens – moins décisif seulement si plus tardif

2. Comment l'appliquer?

La technique du bandage a été minutieusement mise au point par *Fischer* et ses élèves d'une part, par *Nard* d'autre part. Il n'est pas question de l'exposer ici, simplement d'insister sur quelques points.

1. *Le bandage doit «mouler» correctement le membre inférieur.* Il ne doit comporter ni stricture, ni plis gênants, ni placards d'épaisseurs variées Il doit contenir, soutenir – solidement, certes – mais ne doit pas donner l'impression d'un serrage trop appuyé qui serait difficile à supporter et dès lors inefficace.

Savoir appliquer un tel bandage demande un apprentissage, son exécution correcte est le fruit d'une expérience plus ou moins prolongée.

Si l'application d'une simple bande caoutchoutée est relativement facile – surtout si cette bande est assez large, et élastique dans les deux sens, comme la bande Biflex par exemple – celle d'une bande adhésive l'est moins.

C'est cette dernière pourtant qui présente le maximum d'avantages. Grâce à elle en effet, à son adhérence avec la peau qui fait corps avec elle, le massage spontané, physiologique, régulier, rythmé, provoqué lors de la marche par les contractions des muscles de la jambe et de la cuisse, acquiert toute son activité, collabant le réseau veineux superficiel, réduisant les œdèmes, améliorant dans des proportions considérables la circulation de retour

L'enroulage de la bande autour de la jambe et de la cuisse, en raison de la forme de celles-ci, ne peut se faire en spirales régulières, pour que la pression soit uniforme, également répartie, pour éviter les «boudinages» et les strictures, force est de couper par endroits la bande adhésive et de répartir dans un sens différent, de façon à entrecroiser les tours de bande et à donner au mollet et à la cuisse une «charpente» solide, régulière, esthétique aussi.

Pour la botte à la colle de *Unna*, réflexions semblables jamais de «renversés», mais, si l'on préfère éviter de couper la bande à plusieurs reprises, des «jetés» sont permis qui peuvent réaliser, quand on en a l'habitude, un moulage parfait

2. *Le bandage ne doit pas irriter la peau sous-jacente. Il ne doit pas traumatiser certaines régions plus sensibles* Certaines peaux réagissent en effet allergiquement à la pâte emplastique qui recouvre la bande adhésive: 7% font de la dermite Il faut savoir ne pas insister, et abandonner élastoplaste,

de ses composants.

[1] Sur ce total, une seule embolie mortelle, mais d'origine pelvienne, chez un opéré vésical *qu'on n'avait pas pu lever.*

cheville et jambe jusqu'au genou, et continuer au-dessus, jusqu'à l'aine, par un bandage élastique simple, c'est à condition de surveiller très attentivement l'évolution Si la thrombose a atteint la poplitée, à plus forte raison la fémorale, le bandage adhésif doit envelopper le membre inférieur en totalité, depuis les orteils jusqu'à l'aine.

Pour la cuisse, nécessité plus impérieuse qu'à la jambe des bandes adhésives croisées: on en peut faciliter l'application, et en renforcer l'action, par l'interposition préalable sur la peau, au regard des vaisseaux fémoraux, d'une plaque de caoutchouc poreux.

d) *Le bandage doit être renouvelé dès que, l'œdème ayant régressé, il est devenu lâche.* Lâche, il perd de plus en plus de son efficacité. Il faut le changer. Ce peut être au bout de quelques jours ou de 2 ou 3 semaines, ou même plus.

B. L'ambulation immédiate

Le terme d'ambulation précoce, et même immédiate, est préférable à celui de lever précoce: il dit clairement ce qu'il veut dire, il ne prête pas à équivoque.

a) *Ambulation signifie: marche*, marche spontanée, volontaire, si possible sans appui. elle ne peut consister à asseoir le patient sur le bord de son lit ni à le maintenir quelques minutes debout plus ou moins immobile, cette pratique ne pouvant qu'aggraver la stase veineuse des membres inférieurs.

b) *Ambulation précoce, et mieux immédiate*, signifie que le patient doit être invité à faire quelques pas autour de son lit dès que la bande élastique adhésive lui a été appliquée S'il s'agit de mesure préventive, le lever, l'ambulation doivent se faire entre la 6e et la 12e heure après l'intervention ou l'accouchement, au plus tard le 2e jour.

Un lever au 4e ou 5e jour ne peut pas être un «lever précoce»

c) *L'ambulation doit toujours aller de pair avec la contention élastique*

d) *Si lever et ambulation sont en pratique impossibles* (affections médicales intercurrentes, fractures) exiger la gymnastique minimum (fût-ce celle des orteils), les exercices respiratoires, la mobilisation passive

C. Thérapeutique sympathique

Elle accompagne toujours dans notre pratique la contention-ambulation. Sauf dans les cas de très gros œdème des cuisses où nous utilisons encore parfois, en raison de la difficulté d'accès à l'artère, l'infiltration lombaire de *Leriche* (10), nous avons toujours recours à l'injection intra-artérielle, dans la fémorale, au Scarpa, de procaïne, additionnée, surtout s'il y a spasme artériel conjoint, de vaso-dilatateurs (11).

D. Anticoagulants

Les anticoagulants doivent être considérés comme un appoint important à utiliser chaque fois que les circonstances s'y prêtent, c'est-à-dire à l'hôpital, en clinique, en ville, ou même à la campagne s'il y a possibilité d'administration correcte et de contrôles de laboratoire sérieux.

Mais ils ne doivent pas être mis en œuvre envers et contre tout· un traitement insuffisant, ou mal surveillé, est pire que l'abstention.

1. *Bourde, Ch* 2es Journ int Phléb. 1952. – 2 *Merz, W R* Thrombose und Lungenembolie. Benno Schwabe, Bâle 1949, Die Behandlung der Thrombose und Lungenembolie mit Antikoagulan-
[illegible] ,fasc 4 –
[illegible] n 1933. –
[illegible] Vien. med. Wschr. 1930, n° 20, Die Therapie der Thrombose Franz Deuticke, Leipzig/Vienne 1938. – 7 *Nard, L* Soc. Chir. Bordeaux, 11 fevrier 1937, Bordeaux chir 1937, n° 2 – 8 *Dejarnac* Thèse, Bordeaux 1937. – 9. *Krieg, E* Die Venenentzundung. Urban und Schwarzenberg, Munich/Berlin 1952. – 10. *Leriche, R*, et *Kunlin, J* Presse méd 1934, n° 70 – 11 *Tournay, R* Bull Soc franç Phlebol 5, 72 (1952); *Tournay, R., Marmasse, Saglio* et *Vieville* Les Maladies des Veines. Les Monographies, Paris 1953; *Tournay, R*, et *Marmasse, J.* Monde méd 985, 39 (1954)

Résumé. Les anticoagulants n'ont pas tenu toutes leurs promesses.

1. Difficulté d'emploi: intraveineuses, multiples, répétées (pour l'héparine).
2. Nécessité de contrôles de laboratoire fréquents (pour les dicoumariniques).
3. Activité extrêmement affaiblie si ne leur est pas adjointe l'ambulation précoce.
4. Echecs relativement fréquents.
5. Séquelle tardives non évitées (si le traitement n'a pas été mis en œuvre dès les premières heures); accidents, même mortels, possibles.

Ils sont à considérer, non comme panacée, mais comme adjuvants dans le traitement des thromboses veineuses.

Le traitement doit consister essentiellement, soit préventivement, soit curativement, après diagnostic posé aussi rapidement que possible en:

1. Bandage élasto-compressif (de préférence adhésif) des membres inférieurs
2. Ambulation immédiate, ce terme étant préférable à celui de lever précoce, trop souvent mal interprété.
3. Injections intra-artérielles d'anesthésiques et vaso-dilatateurs (s'il s'agit d'un traitement curatif).

Correctement appliquée, cette thérapeutique simple, sans danger, permet presque à coup sûr de prévenir la phlébite ou, si elle s'est déjà déclarée, d'en assurer l'abortion.

Summary. The anticoagulants have not satisfied all expectations·

1. Difficulties of application: repeated injections (heparin-treatment).
2. Necessity of frequent laboratory-controls (dicoumarin-treatment).
3 Small effect, if not combined with ambulation of the patient.
4. Failures are relatively frequent.
5 Later sequences may appear, if the treatment does not start in the first hours. Accidents, even cases of death, are possible

Because of these reasons anticoagulants should not be used in the first line in cases of thrombosis of the veins, but only as adjuvants. The treatment (curative or preventive) should be performed in the following manner as soon as possible after the right diagnosis is obtained.

1. Elastic pressure-bandage on the lower extremities.
2. Immediate ambulation of the patient
3. Intra-arterial injections of local-anæsthetica and of vasodilatory means (curative treatment)

This therapy can avoid phlebitis or cure it, if it is applied lege artis.

Zusammenfassung. Die Antikoagulantien haben nicht alle Erwartungen erfullt

1. Schwierigkeiten bei der Anwendung: haufige i v. Injektionen bei Heparin.
2. Notwendigkeit häufiger Laboratoriumskontrollen bei den Dicumarinen.
3. Äußerst geringfugige Wirkung, wenn nicht gleich- und fruhzeitig mit Aufstehen und Umhergehen begonnen wird
4. Relativ häufige Mißerfolge.

falls die Behandlung nicht in den

Todesfalle sind moglich.

Behandlung von Venenthrombosen

Aus diesen

nicht als Mittel der Wahl, sondern nur als Adjuvans betrachtet werden.

Die Behandlung soll nach moglichst fruhzeitig gestellter Diagnose, sei es kurativ oder praventiv, wie folgt durchgefuhrt werden:

1. Elastischer Kompressionsverband (am besten Pflaster) der unteren Extremitäten.

2. Sofortiges Umhergehenlassen Dieser Ausdruck ist der Bezeichnung «Frühaufstehen», die oft mißdeutet wird, vorzuziehen

3. Intraarterielle Injektionen von Lokalanaesthetica und von gefäßerweiternden Mitteln, falls es sich nicht um eine prophylaktische Behandlung handelt.

Richtig angewandt, kann dieses einfache Vorgehen eine Phlebitis vermeiden oder, wenn sie bereits vorhanden ist, beheben.

Discussion

W. Krenzer, Nürnberg (Deutschland): Die 1910 von *H. Fischer* publizierte Methode, thrombotische Beinvenenerkrankungen mit Kompressionsverbänden zu behandeln, verfolgt den Zweck, durch größtmögliche Kompression den Thrombus zu fixieren, die lokale Dekompensation des venösen Kreislaufes zu regulieren, mit der fortschreitenden Entsaftung der ödematösen Extremität den Thrombus schneller zu organisieren und den phlebitischen Dehnungsschmerz sofort zu beseitigen. Auch für die Thromboseprophylaxe hat sich der Fischersche Kompressionsverband sehr gut bewährt, da er aktivierend auf die arteriovenöse Koppelung (*Schade*) wirkt und eine Regulierung des Einstandes, d. h. des Gleichgewichtes zwischen arterieller Zufuhr und venösem Abfluß, erstrebt. Somit verbessert er die bei bett-

phylaxe und Therapie der Thrombose besteht nach meinen Erfahrungen in einer Kombination der

binuntersuchungen nach der Zweiphasenmethode von *Rieben* in der Modifikation nach *Schultze*, aus der hervorgeht, daß seit 1949 der Prothrombingehalt der Plasmen zugenommen hat, was meines Erachtens mit der seit 1949 in Deutschland verbesserten Ernährungslage zusammenhängen dürfte.

Phlebitisprophylaxe und Varicenbehandlung während der Schwangerschaft

K. Sigg

Universitätsfrauenklinik Basel (Schweiz), Poliklinik für Venenerkrankungen
Vorsteher Prof. Th Koller

60% aller Schwangeren weisen bei aufmerksamer Untersuchung Beinödeme auf[1]. Viele dieser Patienten haben, besonders in den letzten Monaten der Schwangerschaft, Schmerzen

Komplikationen gefährdete Schwangeren, die mit den bisher üblichen Mitteln behandelt wurden (Bettruhe, Antikoagulantien), phlebitische Komplikationen.

Diese Zahl zeigt, wie häufig bei gefährdeten Patienten die Thrombose ist. Während der Durchschnitt aller Patienten im Basler Frauenspital in 2,7% aller Fälle Thrombosen hat, sind Patienten mit Varicen 12mal mehr gefährdet.

Der Weg einer erfolgreichen Prophylaxe während der Schwangerschaft besteht in Verhütung der Beinödeme und Behandlung der Varicen. Dementsprechend werden seit 4 Jahren im Basler Frauenspital die gefährdeten Patienten folgendermaßen vorbehandelt.

[1] Schwangere mit Varicen haben in 90% Beinödeme

[2] Im Basler Frauenspital.



bb 1. Fr K . 1906 V-para im 6 Monat. Starke Varicosis bei Gravidität.



Abb 2 Status 6 Wochen nach Behandlungsbeginn 5 Konsultationen 22 Verodungsinjektionen mit Sotradecol

1. Konsequenter Kompressionsverband der meistens ödematosen und varikosen Unterhenkel mit mindestens 2–3 elastischen Idealbinden pro Bein Falls auch am Oberschenkel aricen vorhanden sind, wird auch dieser eingebunden Weil Idealbinden am Oberschenkel cht genugend halten, wird dieser Verband mit elastischem Heftpflaster durchgeführt (in tzter d muß so straff an- :legt sind. Er wird von :r Pat ·ggenommen Wahnd Geburt und Wochenbett bleibt der Verband auch im Bett liegen.

2. Entfernung der größeren, die Zirkulation wesentlich behindernden Varicen, soweit ein erschwinden auch nach der Geburt kaum erwartet werden kann. Die Varicenverodung it Sotradecol kann im Prinzip während der ganzen Schwangerschaft durchgeführt wer- :n. Sie wird aber meistens während des letzten Monats nicht mehr vorgenommen, damit cht eventuelle Verodungsreaktionen mit einer frischen Varicophlebitis verwechselt werden.

3. Sofortiges Aufstehen bereits 2 Stunden nach der Geburt

Unter dieser einfachen ambulanten Behandlung, die durchschnittlich 3–4 Konsultationen :notigt, haben wir im Basler Frauenspital bei den ersten 200 Patientinnen die Thrombose- iufigkeit 6mal erniedrigen konnen und bei den letzten 100 Patientinnen die tiefe Throm- ›se, die vorher 5,5% betrug, vollkommen vermeiden und die oberflächliche Thrombose auf ne einzige Patientin beschranken konnen, die aber zu normaler Zeit das Spital verlassen ›nnte. Damit wurde also eine 30fache Verbesserung erzielt. Von den 400 Schwangeren, e bis jetzt in der Poliklinik fur Venenerkrankungen des Basler Frauenspitals mit ca. 3000

Verodungsinjektionen behandelt wurden, haben wir bis jetzt in keinem einzigen Fall einen schädigenden Einfluß weder auf Mutter noch auf Kind bemerkt. Ebensowenig bei den in meiner Privatpraxis seit 13 Jahren behandelten 783 Schwangeren mit 5200 Injektionen.

Tabelle 1
Thrombophlebitishäufigkeit im Wochenbett bei Varicosis

	Ohne Vorbehandlung	Mit Vorbehandlung 1951/52	Mit Vorbehandlung 1953/54
Total Varicosis	200	200	100
Thrombophlebitis	63 (31,5%)	10 (5%)	1 (1%)
1. Oberflächliche Thrombosen	31 (15,5%)	6 (3%)	1 (1%)
2. Mittelschwere Thrombosen	21 (10,5%)	1 (0,5%)	0
3. Tiefe Thrombosen	11 (5,5%)	3 (1,5%)	0
4. Embolien	2 (1,0%)	1 (0,5%)	0

Sigg, K., J. med. Kosmetik 1954/1; Schweiz. med Wschr 80, 33 (1950); Medizinische 1952, 27/28; Hautarzt 1950, 443. – *Hauser, A.*, und *Sigg, K.* Schweiz med Wschr. 84, 13 (1954). – *Sigg, K.*, und *Hauzler, A.* Ther. Umsch 4.

Zusammenfassung. Mit der Varicenverodung und Verhinderung der Beinodeme während der Schwangerschaft kann die Häufigkeit der Phlebitis und Embolie um das 30fache gesenkt werden. Unter 1200 mit Varicenverodungen mittels Sotradecol und Varsyl behandelten Graviden haben [illegible] Schaden auf Schwangerschaft, Mutter oder Kind gesehen. Der Ko[illegible] elastischen Binden pro Unterschenkel und, [illegible] so daß Ödeme bereits nach einem Tage beseit[illegible] ble[illegible] die Beine auch im Bett gewickelt. Die Patientin steht mit den [illegible] 2[illegible] ersten Mal auf.

[illegible] pendant la grossesse [illegible] au sotradécol et au varsyl pres[illegible] tant sur la grossesse que sur la mère ou sur l'enfant. [illegible] d'un pansement compressif bien fixé. Il faut deux bandes [illegible] bandage «norelast» pour la cuisse. Durant la grossesse les pa[illegible] Par contre on ne les enlève pas pendant l'accouchement [illegible] ts 2 heures après l'accouchement déjà

Summa[illegible] of the limbs with a compress[illegible] phlebitis and [illegible] never o[illegible] single case of damage [illegible] to the [illegible] within one day [illegible] each leg and, if necessary [illegible] be worn during the day and [illegible] also in bed during delivery [illegible] legs being provided with bandages.

Injektionsbehandlung der Varicen

(Film)

K. Sigg, Basel (Schweiz)

Der Film zeigt in seinem ersten Teil einige Resultate der Injektions- und Kompressionsbehandlung bei Varicen, Ulcus cruris varicosum und postphlebiticum. Dann wird die Technik der Varicenverodungsinjektion und des Kompressionsverbandes demonstriert. Als Verodungsmittel wird Sotradecol gebraucht. Die Durchführung der Air-Block-Technik wird gezeigt. Sie besteht darin, daß vor der Sotradecolinjektion 0,5–1 cm³ Luft eingespritzt wird. Diese Luft hat den Zweck, die Vene vor der Injektion des Verodungsmittels für kurze Zeit blutleer zu machen, damit das Mittel unverdünnt in Kontakt mit der Venenwand gelangen kann. Die Injektion darf nur am horizontal gelagerten Bein durchgeführt werden. Eine Einspritzung am stehenden Patienten ist fehlerhaft, weil damit tiefe Venen geschädigt werden und eher Nekrosen infolge paravenöser Injektion entstehen können. Ferner wird die Sklerosierungsbehandlung von Varicen, die sich direkt über dem Ulcus befinden und dieses verursachen, demonstriert. Auch die Injektionsbehandlung von Besenreisern wird gezeigt. Es wird immer die 1,4 mm dicke Nadel verwendet. Wenn eine gut laufende Ganzglasspritze gebraucht wird, kann die paravenöse Injektion vermieden werden, da bei dicker Nadel und gut laufender Spritze jede Injektion neben die Vene am größeren Injektionsdruck erkannt wird. Mit dieser Technik konnten bei den letzten 50 000 Injektionen Nekrosen vermieden werden.

Nach der Injektionsbehandlung muß ein guter Kompressionsverband angelegt werden. Damit gelingt es weitgehend, Ödeme und Pigmentierungen, die bei Sklerosierungsinjektionen im ödematösen Bein entstehen können, zu vermeiden. Es darf kein Patient nach der
Verodungsinjektion ohn
tate erzielen will und die
Unterschenkel wird mit
nie. Am Oberschenkel w
bei stark ödematös veränderten Beinen oder bei oberflächlicher oder tiefer Phlebitis immer noch 1–3 elastische Idealbinden angelegt werden, die dann auf dem Pflaster besser halten als auf der Haut.

Zuletzt zeigt der Film die Incision oberflächlicher Varicophlebitiden. Diese Incision hat eine wesentliche Besserung der Schmerzen und Entzündung zur Folge.

Zusammenfassung. Demonstration der Technik der Variceninjektion, der Anlegung des Kompressionsverbandes und der Incision oberflächlicher Thrombosen.

Résumé. Démonstration de la technique des injections pour le traitement des varices, de la mise de bandage compressif et de l'incision des thromboses superficielles.

Summary. The technique of injection of varicous veins, of administration of compression-bandages and of incision of superficial thrombosis is demonstrated.

Thromboseprophylaxe mit Venostasin

K. Slivon
I. Medizinische Universitätsklinik (Vorstand: Prof. E. Lauda)
und I. Universitätsfrauenklinik (Vorstand: Prof. T. Antoine), Wien (Österreich)

Wie *Ellegast* auf diesem Kongreß ausgeführt hat, ist für das Auftreten von Spätfolgen nach Thrombosen nur von Bedeutung, in welchem Ausmaß die Venen der befallenen Extremität am Ende des akuten Krankheitsstadiums thrombosiert waren. Es ist hingegen bedeutungslos, ob dieses Endstadium sich während konservativer Behandlung oder während einer Behandlung mit Antikoagulantien ausgebildet hat Daraus geht eindeutig hervor, wie wichtig es wäre, das Entstehen der Thrombosen überhaupt zu verhindern. Eine generelle Thromboseprophylaxe mit Heparin oder einem Dicumarolderivat konnte sich bisher nicht allgemein durchsetzen, da eine solche sich in den Händen vieler Autoren als nicht ungefährlich erwies (*de Bakay*). Die laufenden Kontrollen belästigen die Patienten außerordentlich und können arbeitsmäßig vom Personal auch großer Kliniken kaum geleistet werden. Eine Thrombosevorhersage ist höchstens dann möglich, wenn bei allen Patienten täglich die Gerinnungstendenz mit Heparintoleranztest oder Thrombelastographie kontrolliert würde (*Deutsch*) Dies stellt keine geringere Belastung dar Es scheint daher zweckmäßig, nach einer Möglichkeit zu suchen, die es gestattet, generell eine ungefährliche, aber dennoch wirksame Thromboseprophylaxe zu betreiben, die für Patienten und Krankenhaus tragbar wäre. Über einen derartigen Versuch soll im folgenden berichtet werden

Nach Untersuchungen von *Perlick* und *Boedecker* soll Venostasin nach i.v. Anwendung den sogenannten Thrombininhibitor regelmäßig und das Serumantithrombin häufig vermehren. Prothrombin und Ac-Globulin sollen nur vorübergehend vermindert, mitunter aber auch vermehrt werden. Die Thrombingerinnungszeit wird verlängert. *Scheele* und *Matis* haben diese Beobachtungen in Tierversuchen bestätigt, am Menschen konnten sie jedoch keinen sicheren Einfluß auf den Gerinnungsablauf nachweisen Zur weiteren Klärung der Wirkungsweise haben wir den Einfluß von Venostasin auf den Gerinnungsablauf in vitro und in vivo untersucht

Das Prothrombin wurde nach *Quick*, der Prothrombinverbrauch nach *Soulier*, die Rekalzifikationszeit nach *Howell*, der Heparintoleranztest nach *Soulier* und *Le Bolloch*, das Antithrombin II durch Bestimmung der Thrombingerinnungszeit, das Antithrombin III nach *Dyckerhoff* und *Goossens* in der Modifikation von *Jurgens* und *Staamann* bestimmt.

)
t

sten Konzentration eine geringgradige Verkürzung Eine derartige Verkürzung kann auch beobachtet werden, wenn Venostasin in gleicher Konzentration zur isolierten zweiten Phase zugesetzt wird Eine sichere Beeinflussung des Heparintoleranztestes konnte bei Zusatz in vitro nicht nachgewiesen werden (Abb. 1)

Bei den Versuchen in vivo erhielten 20 Normalpersonen am 1 Tag 4 ml Venostasin i.v. und in den 3 folgenden Tagen je 2 ml Die Blutuntersuchungen wurden vor und 1, 3, 24, 72 und 120 Stunden nach der Injektion, also noch 2 Tage nach Beendigung der Behandlung durchgeführt. Der Prothrombinverbrauch zeigte eine deutliche Verminderung, die 24 Stunden nach der ersten Injektion am stärksten war, aber auch noch 2 Tage nach Absetzen der Therapie nachweisbar blieb Das Antithrombin II zeigte bereits nach 1 Stunde eine geringe Zunahme, welche bis Versuchsende beibehalten blieb. Das Antithrombin III zeigte den höchsten Wert nach 24 Stunden und sank dann wieder etwas ab Die

und Rekalzifi-
-rungen fanden
chweisbar war.
. In der Abbil-

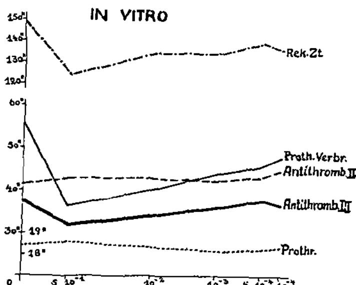


Abb. 1. Wirkung des Zusatzes von Venostasin in verschiedenen Konzentrationen zu Plasma in vitro. Abszisse Konzentration des Venostasins, Ordinate: Gerinnungszeiten in Sek.

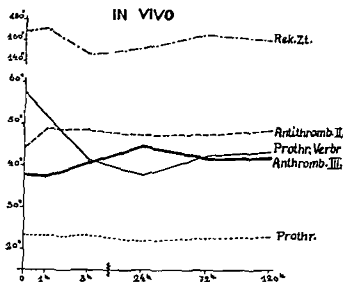


Abb. 2. Wirkung von Venostasin nach i.v. Injektion von 2mal 2 ml täglich durch 3 Tage. Mittelwertskurven von 20 Patienten. Prothrombinzeit, Rekalzifikationszeit, Prothrombinverbrauch, Antithrombin II und III. Abszisse. Zeit in Std nach der ersten Injektion; Ordinate Gerinnungszeiten in Sek.

dung sind die Gerinnungszeiten, die bei Verwendung der hochsten Heparinkonzentration erhalten wurden, dargestellt (Abb. 3)

Da es sich gezeigt hatte, daß Venostasin den Gerinnungsablauf zu beeinflussen imstande ist, wurde eine Prophylaxe mit dem Präparat bei 304 gynäkologisch-operativen Fällen der I. Universitätsfrauenklinik in Wien durchgeführt. Jede zweite Patientin erhielt, beginnend mit dem 1. Tag nach der Operation durch 7 Tage 2mal täglich 2 ml Venostasin i.v. Die übrigen Patienten dienten als Kontrolle. Die Auswahl war völlig dem Zufall überlassen. Die Diagnosen verteilen sich ziemlich gleichmäßig auf behandelte und unbehandelte Gruppe. Am stärksten mit Thrombosen und Embolien belastet waren Patienten mit Uterus myo-

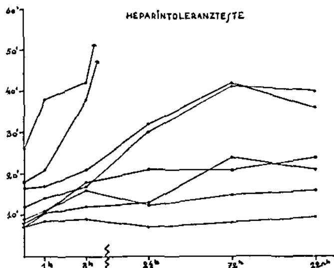


Abb. 3. Verhalten des Heparintoleranztestes bei 10 Patienten während der Behandlung mit Venostasin. Es sind die Gerinnungszeiten, die jeweils unter Zusatz von 1 E Heparin erhalten wurden, verzeichnet. Abszisse Zeit nach der ersten Injektion, Ordinate· Gerinnungszeit in Min.

matosus und Tumor ovarii (Tab. 1). Auch die Altersverteilung ist ziemlich gleichmäßig (Tab. 2). Es finden sich eher ältere Patienten in der behandelten Gruppe. Bei 34 bzw. 30 Patientinnen bestanden bei der Aufnahme Varicen und bei 12 bzw. 8 Patientinnen waren Thrombosen anamnestisch zu erheben (Tab. 2). Diese beiden Patientengruppen zeigten häufiger thromboembolische Komplikationen. In der Kontrollgruppe traten insgesamt 8 Thrombosen und 3 tödliche Embolien auf. In der Gruppe der behandelten Patienten wurden nur 2 Thrombosen und 1 Lungenembolie beobachtet. Letztere Patientin kam 7 Tage nach der Embolie an den Folgen einer Kreislaufinsuffizienz ad exitum und belastet die Statistik nur indirekt. Das Ergebnis wurde statistisch nach der Methode der Kontingenztafeln mit und ohne Anwendung der Yates-Korrektur untersucht. Die Wirkung des Medikamentes ist mit einem P 0,05 als gesichert zu betrachten

Tabelle 1
Übersicht über die Diagnosen

Diagnose	Behandelt			Unbehandelt		
	Anzahl	Thrombosen	Embolien	Anzahl	Thrombosen	Embolien
Uterus myomatosus .	39	1	–	28	3	2
Descensus . .	45	–	–	42	–	–
Carcinoma uteri . .	26	1	1	21	1 ·	–
Tumor ovarii .	16	–	–	33	2	1
Metrorrhagien . .	10	–	–	11	1	–
Ovariektomie, Carcinoma mammae	5	–	–	2	1	–
Erosio portionis .	8	–	–	9	–	–
Tubaria	–	–	–	3	–	–
Rectovaginale Fistel .	1	–	–	2	–	–
Appendicitis . .	2	–	–	1	–	–
	152	2	1	152	8	3

Tabelle 2

Übersicht über die Altersverteilung, durchgemachte Thrombose *und Bestehen* von Varicen vor der Erkrankung

Alter Jahre	Behandelt			Unbehandelt		
	Anzahl	Thrombosen	Embolien	Anzahl	Thrombosen	Embolien
21–30	2	1	–	13	–	–
31–40	20	–	–	32	2	–
41–50	64	1	–	64	3	2
51–60	37	–	1	32	2	–
61–70	21	–	–	11	1	1
71–80	8	–	–	–	–	–
	152	2	1	152	8	3
Varicen +	34	1	1	30	6	1
—	118	1	–	122	2	2
	152	2	1	152	8	3
Thrombose- +	12	1	–	8	4	1
anamnese —	140	1	1	144	4	2
	152	2	1	152	8	3

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Venostasin auf die Gerinnung in vitro keinen sicheren Einfluß ausübt. Es entfaltet lediglich in hoher Konzentration zugesetzt eine geringe fibrinoplastische Wirkung. Hingegen kommt es bei Anwendung in vivo zu einer deutlichen Beeinflussung des Gerinnungsablaufes, die jedoch nicht als direkte Medikamentenwirkung aufgefaßt werden darf, sondern nach den Untersuchungen von *Perlick* wahrscheinlich über

Prothrombin und Rekalzifikationszeit werden nicht sicher beeinflußt (*Perlick*, *Gleue* und *Scheele*). Die deutliche Veränderung des Heparintoleranztestes kann durch die Veränderungen der bisher untersuchten Einzelfaktoren nicht ausreichend erklärt werden, so daß noch

anscheinend ausreichender Senkung des Prothrombinspiegels so lange die Thrombosegefahr weiterbestehen bleibt, bis die Heparintoleranz entsprechend abnimmt. Neben dieser Gerinnungswirkung beeinflußt das Venostasin nach den Untersuchungen von *Kuchmeister* die Gefäßpermeabilität und Zerreißlichkeit im günstigen Sinne und bessert nach *Ratschow*, *Scheele* und *Matis* die Durchblutungsverhältnisse durch Mehrdurchblutung der Coronargefäße und der Peripherie. Diese Wirkungen gemeinsam bedingen den günstigen thromboseverhütenden Effekt des Präparates, der von *Foderer*, *Becker*, *Klahn*, *Ruhl*, *Wallner* u. a. beschrieben und von uns neuerdings bestätigt werden konnte. Wenn auch unsere Patientenzahl noch klein ist, so ermutigen die Ergebnisse *doch, die Therapie an einem entsprechend* großen Krankengut zu überprüfen.

De Balay: Surg. Gynec. Obstet. 98, 1 (1954). – *Becker, K.*: Medizinische 1951, 1583. – *Gleue, R.*. Dtsch. med. J. 1952, 122 – *Hockerts, Th.*, und *Zabka, R.*: Ärztl. Forsch. 1952, 133. – *Foderer, A.* Ther. d. Gegenw. 1952, 383. – *Klahn, J.*. Geburtsh. u. Frauenheilk. 4, 335 (1954). – *Kuchenmeister, H.* Ärztl. Forsch. 1953, 102. – *Matis, P.*, *Scheele, J.*, und *Dortemann, S.* Medizinische 1953, 716. – *Perlick, E.*, und *Bodecker, H.* Münch. med Wschr. 1951, 1465. – *Ratschow, M.*, und *Bodecker, H.*: Münch. med. Wschr. 94, 1368 (1952). – *Ruhl*: Neue med. Welt 1950, 953. – *Scheele, J.*, und *Matis, P.*: Medizinische 1952, 693. – *Soulier, J. P.*: Ann. Biol. clin. 1, 305 (1949); Phlébologie 5, 62 (1952) – *Soulier, J. P.*, und *Le Bolloch, A. G.* Rev. Hémat. 5, 148 (1950), Sang 22, 122 (1951). – *Wallner, S.* Ther. d. Gegenw 92, 135 (1953). – *Jurgens, J.* Dtsch. Arch. klin. Med 200, 67 (1952).

Zusammenfassung. Die Wirkung des Venostasin, eines Roßkastanienextraktes, auf die Blutgerinnung wurde in vitro und in vivo untersucht. Venostasin, in vitro zu Oxalatplasma in einer Ausgangskonzentration von 1:1 bis 1:10 000 zugesetzt, bedingte eine geringgradige Verlängerung der Rekalzifikationszeit und eine deutliche Verminderung der Heparintoleranz, beeinflußte jedoch Prothrombinzeit, Prothrombinverbrauch, Thrombingerinnungszeit und Serumantithrombin nicht. Nach i.v. Injektion von 4 ml Venostasin wurde die Prothrombinzeit nicht beeinflußt, der Prothrombinverbrauch vermindert, die Gerinnungs-, Rekalzifikations- und Thrombingerinnungszeit geringgradig verlängert, die Heparintoleranz stark vermindert, das Serumantithrombin vermehrt.

Die thromboseverhütende Wirkung wurde bei 308 gynäkologisch-operativen Patienten untersucht. Die Hälfte der Patienten wurde postoperativ mit Venostasin i.v. 7 Tage lang behandelt, während die andere Hälfte unbehandelt blieb Beide Gruppen gehörten statistisch derselben Grundgesamtheit an. In der unbehandelten Gruppe traten 10 Thrombosen mit 3 Lungenembolien auf, von denen eine letal ausging In der behandelten Gruppe kam es nur zu 2 Thrombosen und zu keiner Embolie.

Résumé. L'action de la vénostasine, extrait de marrons d'Inde, sur la coagulation du sang a été vérifiée in vitro et in vivo. Sous vénostasine ajoutée in vitro au plasma oxalaté à une concentration initiale de 1 1 jusqu'à 1.10 000, elle a provoqué une prolongation insignifiante du temps d'Howell et une diminution nette de la tolérance à l'héparine, mais sans influencer le temps de prothrombine, la consommation de la prothrombine, l'antithrombine immédiate ou l'antithrombine progressive Après injection intraveineuse de 4 ml de vénostasine, il n'y a aucune influence sur le temps de prothrombine, mais la consommation de prothrombine est diminuée, les temps de coagulation, d'Howell et d'antithrombine immédiate sont à peine prolongés Il y a aussi une diminution considérable de la tolérance à l'héparine et une augmentation de l'antithrombine progressive.

L'action prophylactique a été examinée chez 308 malades gynécologiques opérées. La moitié des malades a reçu pendant 7 jours après l'opération des injections intraveineuses de vénostasine, tandis que l'autre moitié n'a subi aucun traitement. Au point de vue statistique, tous les deux groupes appartenaient au même ensemble de base. Dans le groupe non traité il y eut 10 thromboses avec 3 embolies pulmonaires, dont une suivie de mort Dans le groupe traité il y eut seulement 2 thromboses sans aucune embolie.

Summary. The effect on blood coagulation produced by venostasin, an extract of wild chestnuts, was examined in vitro and in vivo. Venostasin was added to oxalated plasma in a
…sed a slight elongation of Howell
. It did not influence the prothrom-
…in II and III. After i.v. injection of 4 ml venostasin the prothrombin time was not changed, but the prothrombin consumption was diminished, the clotting- and Howell time were a little prolonged, the heparin clotting

time, however, was lengthened very distinctly. The antithrombin II and expecially III were increased.

The prophylactic effect on thrombosis was examined on 308 gynecological patients. After the operation each second patient was treated with venostasin i.v. for 7 days; the others were not treated and used as controls. Both groups belonged to the same statistical collective. In the group that was not treated 10 cases of thrombosis and three of pulmonary embolism were found. One of them died. In the group that was treated there have been only 2 cases of thrombosis and no pulmonary embolism.

Versuch einer Thromboseprophylaxe mit Roßkastanien im Wochenbett (3293 Fälle) 1953/54

(Ausstellung)

H. Triebold

Universitätsfrauenklinik Basel (Schweiz) – Direktor Prof. Th. Koller

Tabelle 1

	Ohne Medikament	Mit Venogal
Zahl der Fälle	1365	1928
Leichte Thrombosen	39 (2,86%)	56 (2,9%)
Mittlere Thrombosen	8 (0,59%)	5 (0,26%)
Schwere Thrombosen	9 (0,66%)	10 (0,52%)
Total Thrombosen	56 (4,1%)	71 (3,7%)
	0,4%	

Die Untersuchung wird in luckenloser Reihenfolge und genauester Beachtung der Krankengeschichten durchgefuhrt.

Es wäre interessant, die Versuche mit größeren Serien, anderen Konzentrationen und Dosierungen und eventuell mit besseren Präparaten durchzuführen.

Zusammenfassung. 3293 Wochenbettfälle mit ungezielter Prophylaxe mit einem Roßkastanienextrakt und Vergleichsgruppen werden nach Haufigkeit der thrombotischen Erkrankung untersucht.

Résumé. Recherches sur la fréquence des thromboses chez 3293 accouchées ayant bénéficié du traitement préventif ordinaire ou de la prophylaxie à l'extrait de marron d'Inde.

Summary. The influence of an unaimed prophylaxis with an extract of wild chestnut on the frequency of thrombotic disease was studied on 3293 puerperal patients.

2. ANTIKOAGULIERENDE PROPHYLAXE
PROPHYLAXIE AVEC ANTICOAGULANTS
PROPHYLAXIS WITH ANTICOAGULANTS

Über die Stellung der Antikoagulantien im Rahmen der gesamten Embolieprophylaxe

J. Lehmann

Universitätsfrauenklinik Tübingen (Deutschland) – Direktor: Prof. W. Bickenbach

Die hohe Emboliesterblichkeit nach gynakologischen Operationen an der Universitätsfrauenklinik Tubingen zwang uns im Jahre 1951, alle zur Verfügung stehenden Maßnahmen zur Vermeidung der postoperativen Thromboembolie anzuwenden. Seit diesem Jahre wird an der Klinik eine Embolieprophylaxe durchgefuhrt, bei der hämodynamische Maßnahmen zusammen mit Antikoagulantien zur Anwendung kommen. Die hämodynamischen Maßnahmen bestehen in der Schmidschen Hochlagerung des Bettendes, im Bandagieren der unteren Extremitäten und in einer regelmäßig durchgefuhrten Bettgymnastik, die zusammen mit dem Fruhaufstehen sehr bald nach der Operation begonnen wird. Besonders bewährt hat sich dabei eine Beingymnastik, die mittels Zugeln von der Patientin mehrmals am Tage durchgeführt werden kann. Die Beine bleiben dabei in einem elastischen Schaumgummiverband eingewickelt, der in den meisten Fällen noch mit einer Hirudoidsalbenauflage kombiniert ist (Abb. 1).

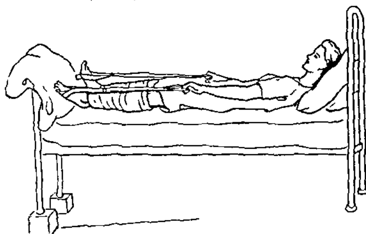


Abb. 1. Beingymnastik im Hirudoid-Schaumgummi-Verband.

[illegible] postoperativen Tag gingen wir dann auf Tromexan oder Marcumar uber. Die Auslese der Patienten zu dieser Prophylaxe mit Antikoagulantien geschah nach den ublichen klinischen Gesichtspunkten wie Alter, Korpergewicht, Konstitution und Varicenbildungen der unteren Extremitäten.

time, however, was lengthened very distinctly. The antithrombin II and expecially III were increased.

The prophylactic effect on thrombosis was examined on 308 gynecological patients. After the operation each second patient was treated with venostasin i.v. for 7 days; the others were not treated and used as controls. Both groups belonged to the same statistical collec-

... cases of thrombosis and no pulmonary embolism.

Versuch einer Thromboseprophylaxe mit Roßkastanien im Wochenbett (3293 Fälle) 1953/54

(Ausstellung)

H. Triebold

Universitätsfrauenklinik Basel (Schweiz) – Direktor Prof Th Koller

Tabelle 1

	Ohne Medikament	Mit Venogal
Zahl der Fälle .	1365	1928
Leichte Thrombosen	39 (2,86%)	56 (2,9%)
Mittlere Thrombosen	8 (0,59%)	5 (0,26%)
Schwere Thrombosen	9 (0,66%)	10 (0,52%)
Total Thrombosen	56 (4,1%)	71 (3,7%)
	0,4%	

Die Untersuchung wird in luckenloser Reihenfolge und genauester Beachtung der Krankengeschichten durchgefuhrt

Es ware interessant, die Versuche mit großeren Serien, anderen Konzentrationen und Dosierungen und eventuell mit besseren Präparaten durchzufuhren.

Zusammenfassung. 3293 Wochenbettfalle mit ungezielter Prophylaxe mit einem Roßkastanienextrakt und Vergleichsgruppen werden nach Haufigkeit der thrombotischen Erkrankung untersucht.

Résumé. Recherches sur la fréquence des thromboses chez 3293 accouchées ayant bénéficié du traitement préventif ordinaire ou de la prophylaxie à l'extrait de marron d'Inde.

Summary. The influence of an unaimed prophylaxis with an extract of wild chestnut on the frequency of thrombotic disease was studied on 3293 puerperal patients.

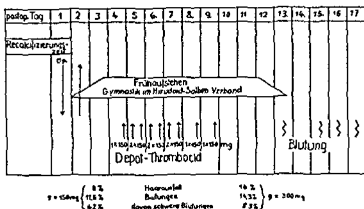


Abb 3 Dosierungsschema der Antikoagulantien nach vaginalen Operationen.

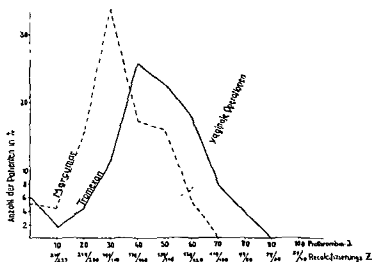


Abb 4. Die Wirkung der nach einem Schema dosierten Antikoagulantien auf das Gerinnungssystem.

Blutung, die im lockeren Scheidengewolbe von selbst nicht mehr zum Stehen kommt. Durch schwer resorbierbares Catgut wollen wir versuchen, in Zukunft diese Nebenwirkung noch weiter zu beschränken.

41,4% aller vaginalen Operationen wurden neben der hamodynamischen Prophylaxe mit Depot-Thrombocid versorgt. Trotz dieser Prophylaxe hatten wir in 3,4% der Fälle Throm-

n 16. Tag nach

Antikoagulan-

niederste Pro-

thrombinindex, der im Verlaufe der Prophylaxe erreicht wurde, verwertet Bei den vaginalen Operationen, wo nur Depot-Thrombocid angewandt wurde, soll die Rekalzifizierungszeit 12 Stunden nach der 9. Injektion uber die ausreichende Dosierung Auskunft geben. Nach unseren Erfahrungen kommt es bei der Anwendung von *Depot-Thrombocid* nach 5–6 Injektionen zu einer sich steigernden, verlangerten Wirksamkeit, die nach 9 Injektionen uber 12 Stunden andauern sollte.

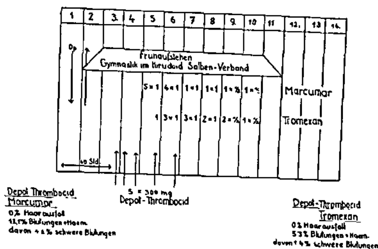


Abb 2 Dosierungsschema der Antikoagulantien nach Laparotomien

Außerdem besteht seit dem Jahre 1952 in Zusammenarbeit mit der medizinisch-metereologischen Forschungsgruppe Tübingen ein tägliches Meldesystem, das regelmäßig Embolie- oder Thrombosewarnungen an unsere Klinik durchgibt. An Tagen mit Wetterlagen ...

... mit der antikoagulierenden Prophylaxe.

Die in Abb. ...
beibehalten un ...
geschah mit H ...
(Halse) Fiel der Prothr ...
gesetzt. Nach Einführu ...
zusätzlich zu den Dicumarolpräparaten bei Überdosierung Konakion Die bei dieser Prophylaxe auftretenden Nebenerscheinungen waren bei Anwendung von Marcumar großer als bei Tromexan. 1,4% größeren Bauchdeckenhämatomen bei Tromexan stehen 4,6% größere Hämatome im Wundgebiet nach Marcumarmedikation gegenüber. Insgesamt wurden 70,5% (= 1143) aller Laparotomierten mit Antikoagulantien prophylaktisch behandelt; hierbei haben wir keine tödlichen Lungenembolien mehr beobachtet. Kleinere Thrombosen und Infarkte sahen wir sowohl während als auch nach Tromexan- oder Marcumaranwendung

Bei den vaginalen Operationen mußten wir wegen der Gefahr der Blutung, die besonders nach Beckenbodenplastiken häufig ist, von der Anwendung von Dicumarolpräparaten absehen. Wir verwandten deshalb nur Depot-Thrombocid, dessen Wirksamkeit unter Protaminsulfat schnell wieder zum Schwinden zu bringen ist Wie Abb. 3 zeigt, begannen wir 72 Stunden nach der Operation mit der Injektion des Depot-Thrombocid. Diese Prophylaxe war im Jahre 1951 höher dosiert und betrug 9mal 300 mg Thrombocid i.m. Die Nebenerscheinungen bei dieser Dosierung waren erheblich· 16% der Patientinnen hatten einen stärkeren Haarausfall, teilweise mit Glatzenbildung, 8,3% Blutungen waren aufgetreten, bei denen umstochen werden mußte Bei der niederen Dosierung von 9mal 150 mg Thrombocid i.m. (= ½ Ampulle) blieb der Haarausfall aus, und die schweren Blutungen betrugen nur noch 4,2%. Oft kam es erst am 14 oder 15. postoperativen Tag zur Blutung, als die Prophylaxe bereits beendet war. Wir können uns das nur dadurch erklären, daß die fibrinolytische Wirkung des Thrombocids eine geregelte Thrombenbildung in den gerafften und unterbundenen Gefäßen nicht zuließ. Nach Resorption des Nahtmaterials kam es dann zur

später auch Marcumar, vaginal Operierte nur Depot-Thrombocid. Die Dosierung geschah nach einem festgelegten Schema, dabei wurden regelmäßige Gerinnungsproben durchgeführt. Mit dieser Art der Prophylaxe gelang es, die gesamte Emboliesterblichkeit von 1,17% in den Jahren 1913–1950 auf 0,36% in den Jahren 1951–1953 zu senken.

Résumé. La prophylaxie thromboembolique pratiquée à la Clinique gynécologique universitaire de Tubingue se car[illegible] 3 ans par des mesures hémodynamiques telles que: lever précoce, gymnast[illegible] maintien de celles-ci surélevées, etc., le tout com[illegible] commençant déjà le 3e jour [illegible] dépôt avec tromexan et marcoumar, les opérées pa[illegible] dépôt. Le dosage se fait après un schéma et l'on procède à des contrôles regu[illegible] coagulation. Avec ce genre de prophylaxie, on a réussi à abaisser la mortalité totale par embolie de 1,17% en 1950 à 0,36% en 1953.

Summary. Hemodynamic measures e g consistent early ambulation, daily exercises, elevation and bandaging of the legs in addition to low doses of anticoagulants beginning on the third postoperative day, characterize the prophylaxis of thrombosis and embolism carried out at the University Women's Clinic, Tubingen, for the past 3 years. Depot thrombocid and tromexan were prescribed after laparotomy and depot thrombocid alone after vaginal operations in the dosage described and controlled by means of regular coagulation tests. This type of prophylaxis enabled total postoperative embolism mortality to be decreased from 1.17% in 1950 to 0.36% in 1953.

Dis[illegible] T[illegible]hosenprophylaxe auf Grund [illegible]

H Roemer

Frauenklinik der Medizinischen Akademie der Justus-Liebig Hochschule Gießen (Deutschland)
Direktor. Prof. H Roemer

Die Behandlung der Thromboembolie mit Antikoagulantien hat nicht nur die Spätschä-d[illegible]ch[illegible]en Thrombosen, sondern auch die Verluste durch postoperative Embolien a[illegible] vorher erreicht worden ist. Die Schwierigkeiten, [illegible] Sorgfalt unvermeidbaren [illegible] nach zuverlässigen proph[illegible]

Zw[illegible] n, wenn man nach jeder O[illegible] weitgehend herabsetzt. Dies ist durch [illegible] die Herabsetzung der normalen Gerinnungsfähigkeit des Blutes [illegible] noch einen ätiologisch wirkenden Eingriff zur Thromboseverhütung darstellt, wiegen die Nachteile einer solchen generellen Prophylaxe die zahlenmäßig geringe Verbesserung der Emboliemortalität nicht auf.

Nach Abb. 2 hat die kombinierte Prophylaxe Depot-Thrombocid-Marcumar die größte Wirkungsbreite. 73% der damit behandelten Frauen erreichten die gewünschte Senkung des Prothrombinindexes zwischen 20 und 40. Bei der Depot-Thrombocid-Prophylaxe wurde diese Senkung nur bei 43% der Patientinnen erzielt. Einen Index zwischen 20 und 60 hatten 83% der Behandelten. Hieraus geht hervor, daß eine kurze postoperative Prophylaxe mit Dicumarolpräparaten sehr wohl nach einem Schema dosiert werden kann Bei Marcumaranwendung erreichte der Index erst am 15 postoperativen Tag wieder normale Werte.

Bei den vaginalen Operationen ist bei der niederen Dosierung von Depot-Thrombocid nur in 20% der Fälle eine Wirkung nach der 9. Injektion auf das Gerinnungssystem ablesbar. Nach unseren Erfahrungen ist diese Dosierung nicht ausreichend.

Tabelle 1
Die Emboliemortalität in den verschiedenen Zeitabschnitten an der Universitätsfrauenklinik Tübingen

	1928–1942	1943–1950	1951–1953
Art der Prophylaxe . .	Keine	Früh-aufstehen	Frühaufstehen, Gymnastik, Bandagieren der Beine in Hirudoid-Salben-Verband, *Antikoagulantien*
Emboliemortalität des gesamten Operationsmaterials	2,14%	1,17%	0,36%
Emboliemortalität der Laparotomien .	2,36%	1,33%	0,19%
Embliemortalitat der vaginalen Operationen	1,41%	0,7%	0,66%

Tab. 1 gibt einen Rechenschaftsbericht über den Erfolg unserer prophylaktischen Maßnahmen. Vor Einführung des Frühaufstehens betrug allein die postoperative Embolie-
s
(
2
f
c
(
s
l .
fikanten Erfolg
gefahr nur mit einer sehr niederdosierten Thrombocid-Depot-Verabreichung versorgt wurden. Seit der Einführung des Frühaufstehens im Jahre 1943 konnte keine wesentliche Senkung der Emboliemortalität mehr erzielt werden.

Zusammenfassung. Hämodynamische Maßnahmen, wie energisch betriebenes Frühaufstehen, tägliche Gymn
einer bereits am 3. postop
charakterisieren die seit 3
Thromboemboliepropylaxe. Laparotomierte erhalten Depot-Throm-

sowohl Faktor V wie Faktor VII, manchmal auch der Prothrombingehalt bis auf 175% gesteigert sein können. Immer handelt es sich aber um Einzelwerte, die keine Regelmäßigkeit erkennen lassen und sich wahrscheinlich darum auch auf die Prothrombinzeit nicht sichtbar auswirken

ha..

Witte und *Dirnberger* bestimmt. In unseren Koagulogrammen sind die Werte ebenfalls auf einen Normalwert, der mit 100% angesetzt ist, bezogen. Bei beiden Bestimmungen finden wir wiederum regellose vereinzelte Abweichungen im Sinne einer Vermehrung oder Verminderung des Antithrombins oder des Thrombininhibitors, ohne daß zwischen diesen und den Gesamtgerinnungsbestimmungen eine feste Beziehung aufzudecken wäre. Wir haben weiter das Fibrinogen nach der Methode von *Ebecke* und *Knuchel* nephelometrisch gemessen und in 0,10 g% umgerechnet Dabei bestätigte sich die bereits bekannte Tatsache, daß der Fibrinogenspiegel nach der Operation ansteigt und während der von uns kontrollierten

steht keinerlei Parallelität zwischen

erten. Im Gegensatz zu diesen wird

he Faktoren (Frühaufstehen) nicht

TEG nach *Hartert* und *Runge* kon-

mbusbildungszeit gesondert berücksichtigt haben Die Reaktionszeit ist auf den von *Hartert* angegebenen Quotienten bezogen (Normalwert im Koagulogramm 100). Absinken unter 100 bedeutet erhöhte Gerinnungsbereitschaft, Werte darüber eine Verzögerung. Im Gegensatz zu *Runge*, der an nahezu 1000 Fällen eine charakteristische Sammelkurve ermittelt hat, konnten wir bei 50 Patientinnen kein typisches Verhalten des TEG in der postoperativen Phase beobachten. Es fanden sich neben Verlängerungen der Reaktionszeit hin und wieder Verkürzungen, die aber ebenso wie die bisher von uns festgelegten Gerinnungswerte nur tageweise und ganz unregelmäßig auftraten. Selbst wenn man bei Erreichen der sogenannten kritischen, von *Runge* als Ausdruck der Emboliegefährdung gewerteten Verkürzungen keinerlei Antikoagulantien gibt, normalisieren sich diese Werte, wenn die Frauen aufstehen Aus der Beobachtung der Thrombusbildungszeit *t* (Normalwerte liegen zwischen 2,5 und 3,0) ließen sich keinerlei prognostische Schlüsse ziehen. Schließlich wurde noch der Heparintoleranztest in der Modifikation von *Marbet* und *Winterstein* (Normalwert entspricht 1,0) und die Gesamtgerinnung nach *Knuchel* (Normalwert entspricht 1,0) nephelometrisch bestimmt Auch sie ergaben kein für die postoperative Phase charakteristisches Verhalten

Wir bringen nun als Beispiel die Übersicht über sämtliche Bestimmungen (Koagulogramm) bei 2 Patientinnen, bei denen wegen Collumkarzinoms eine erweiterte Radikaloperation nach *Wertheim* in Lumbalanästhesie durchgeführt wurde. In Abb 1 kommt in sämtlichen Gerinnungswerten eine Verlängerung der Gerinnungsvalenzen zum Ausdruck, während im zweiten Fall (Abb. 2) neben Verlängerungen auch Verkürzungen an verschiedenen Tagen beobachtet wurden. Bei weiteren 38 Patientinnen mit weniger großen Eingriffen (Uterusamputationen, Ovariotomien und vaginalen Operationen) haben wir gleichartige Ergebnisse gefunden, und der Vergleich vieler solcher Koagulogramme läßt keinerlei Gesetzmäßigkeit erkennen

Zufällig trat nun bei einer Patientin, bei der wir in Lumbalanästhesie eine vaginale Totalexstirpation durchgeführt hatten, am 3. Tag post operationem eine schwere Unterschenkelvenenthrombose ein. Weder die Kontrolle des Prothrombinkomplexes noch die des TEG oder des Heparintoleranztestes zeigten Abweichungen von der Norm, die als Warnzeichen der Thrombose vorausgegangen wären Zwar waren Antithrombin und Thrombininhibitor,

Die meisten
Kranken, die d
werden. Auch eine solche *Auswahlprophylaxe*, bei der klinische Gesichtspunkte, wie Alter, Art des Eingriffes, das Grundleiden und belastende anamnestische Daten bestimmend sind, wird sich auf eine sehr große Zahl von Kranken erstrecken müssen, um gelegentliche (es handelt sich um einige wenige ‰) tödliche Embolien sicher zu vermeiden.

Demgegenüber müßte sich am erfolgreichsten und rentabelsten eine sogenannte *gezielte Prophylaxe* auswirken, wenn es gelänge, eine zuverlässige Untersuchungsmethode zu finden, mit deren Hilfe sich d
ließe. Unsere zunehmenden
an Veränderungen im Gerin
gezeigt, daß durch sorgfältige Kontrolle des Thrombelastogramms (TEG) in vielen Fällen eine solche Gefährdung erkannt werden kann. *Voraussetzung hierfür ist natürlich ein typi-*
sel
fal

daß sich das TEG, das gewöhnlich während der ersten 14 Tage post operationem eine Verkürzung der Gerinnungszeit erkennen läßt, infolge des Frühaufstehens der Patientinnen normalisieren kann. Diese regulierende Wirkung der verbesserten Kreislaufverhältnisse tritt gerade dann am deutlichsten in Erscheinung, wenn es sich um starke Verkürzungen der Gerinnungszeit handelt, und führt dazu, daß bei Frauen, die schon am ersten Tag nach der Operation außer Bett gebracht werden, keine charakteristischen Gerinnungskurven post operationem zustande kommen. Nach den bisherigen Erfahrungen ist anzunehmen, daß außer der Art der hämodynamischen Thromboseprophylaxe auch Verschiedenheiten der Anästhesie- und Operationstechnik den postoperativen Ausfall der verschiedenen Gerinnungsuntersuchungen so beeinflussen können, daß jede Klinik ihre eigenen postoperativen «Normalwerte» festlegen müßte, wenn Abweichungen von dieser Norm einen Hinweis auf die Thrombosegefährdung gestatten sollten.

Wir haben deshalb unter Verwendung silikonisierter Gefäße und mit sorgfältigster Abnahmetechnik bei 50 Patienten am Tage vor der Operation, kurz nach der Operation, 6 Stunden nach der Operation und täglich während der ersten 10 Tage post operationem zunächst den Prothrombinkomplex und das TEG kontrolliert[1]. Die Prothrombinzeit wurde mit zwei Thrombokinasen, einer gegen Heparin empfindlichen und einer gegen Heparin unempfindlichen, durchgeführt, um mögliche Schwankungen des Heparingehaltes im Blute der Operierten auszuschließen. Die gefundenen Werte wichen nur selten von der Norm ab und waren dann ganz unregelmäßig über die einzelnen Stunden und Tage des postoperativen Verlaufes verteilt. Eine regelmäßige Verkürzung der Prothrombinzeit, wie sie im Schrifttum verschiedentlich angegeben wird, konnte bei Verwendung der Silikontechnik niemals beobachtet werden. Ja es fiel auf, daß gerade die Prothrombinzeit von allen angewandten Methoden die relativ geringsten Abweichungen vom Ausgangswert aufzuweisen hatte.

Wir untersuchten weiterhin den Gehalt des Blutes an Prothrombin, Faktor V und Faktor VII, wobei mit der Einphasenmethode nach *Schultze* und *Schwick* unter Zusatz isolierter Faktoren (Behring-Werke) gearbeitet wurde. Auch hier war die Ausbeute an von der Norm abweichenden Werten relativ gering. In unseren Koagulogrammen ist die Norm jeweils mit 100% angegeben. Immerhin fand sich, daß an einzelnen Tagen nach der Operation

---

[1] Die Durchführung der Bestimmungen lag in den Händen von Dr. *Beller*, dem ich die sorgfältige Überprüfung jedes der 6000 Einzelwerte verdanke.

Normwert vor der Op	nach der Operation sofort	nach der Operation 6 Stunden	2 Tag nach der Op	
				Prothrombin in %
			110	Faktor V in %
			70	Faktor VII in %
				Prothrombinzeit in %
10	21	21	38	Fibrinogen in mg %
	60	40		Antithrombin in %
60	70	70	110	Thrombininhibitor in %
		155	115	Reaktionszeit im TEG
	35	26	33	Thrombusbildungszeit
				Heparin Toleranz
	26	24	14	Gesamt Gerinnung nach Knüchel

Blutentnahme 9 h — Phlebothrombose beider Beine 16 h

Abb. 3.

Normwert vor der Op	nach der Operation sofort	nach der Operation 6 Stunden	Tag nach der Operation 2	3	4	5	6	7	
				119			110		Prothrombin in %
				90	115	90	110		Faktor V in %
							125		Faktor VII in %
									Prothrombinzeit in %
					89				Reaktionszeit im TEG
							[illegible]		Thrombusbildungszeit

Abb. 4.

Abb. 4. Koagulogramm einer 56jährigen Patientin, die am 9. Tag post operationem (vaginale Totalexstirpation des Uterus in Lumbalanästhesie) einer massiven Lungenembolie erlag.

Abb 3 Koagulogramm einer 47jährigen Patientin, bei der am 3. Tag post operationem (vaginale Totalexstirpation des Uterus in Lumbalanästhesie) eine schwere Unterschenkelthrombose eintrat.

Bei einer zweiten Unterschenkelvenenthrombose fanden sich ebenfalls keine charakteristischen Veranderungen, und eine todliche Lungenembolie ereignete sich am 9. Tag post operationem, obwohl TEG, Quick-Zeit und die Einzelfaktoren des Prothrombinkomplexes bis dahin normale Werte aufgewiesen hatten (Abb. 4)

Die tagliche Durchfuhrung 10 verschiedener Tests bei jeder Patientin macht es unmöglich, mit einer großeren Fallzahl aufzuwarten. Da sich aber bei 50 Patientinnen, abgesehen von der postoperativen Fibrinogenvermehrung, mit keinem Test ein fur die postoperative Phase charakteristisches Verhalten des Blutgerinnungssystems nachweisen ließ, fehlt unseres Erachtens die bisher wichtigste Voraussetzung, um auf diese Weise ein prathrombotisches Stadium zu erkennen. Da sich bei drei zufällig beobachteten Thrombosen und einer todlichen Lungenembolie ebenfalls keine charakteristisch veranderten, ja vorwiegend normale Teste ergaben, halten wir unter den oben geschilderten Pramissen eine gezielte Thromboseprophylaxe auf Grund von Gerinnungsuntersuchungen zur Zeit nicht fur möglich. Zur Erklarung unserer von anderen Autoren abweichenden Beobachtungen mochten wir noch einmal darauf hinweisen, daß die postoperativen Gerinnungsveranderungen durch eine intensiv hämodynamische Prophylaxe weitgehend beeinflußt und ausgeglichen werden. Diese Feststellung ist außerdem fur unseren Standpunkt bezuglich der Thrombose- und Emboheverhutung wesentlich.

Wir legen das Schwergewicht nach wie vor auf eine generelle hämodynamische Prophylaxe, die den individuellen Gegebenheiten sorgfaltig angepaßt sein muß, und verzichten auf Antikoagulantien, solange keinerlei Symptome einer Thrombose oder Embolie nachzuweisen sind Anderseits halten wir die Behandlung mit Antikoagulantien bei den ersten klinischen Anzeichen einer Thrombose fur unerlaßlich

Zusammenfassung. *Es wurden bei 50 operierten Patientinnen Prothrombin*, Faktor V, Faktor VII, Prothrombinzeit und im Thrombelastogramm die Reaktions- und Thrombus-

ebenso die Gesamtgerinnung nach *Knuchel* im Sinne einer Gerinnungsverkürzung verändert, aber andere Fälle, bei denen keine Thrombose auftrat, zeigen, daß es sich auch hier keineswegs um charakteristische Veränderungen handeln kann (Abb. 3).

Normwert vor der Op	nach der Operation sofort	nach der Operation 6 Stunden	TAG NACH DER OPERATION 2	3	4	5	6	7	8	9	10	
				125	90							Prothrombin in %
				125				115				Faktor V in %
	70	70		135	60							Faktor VII in %
	70	80			65			80	70			Prothrombinzeit in %
26	20	21	39	46	48	46	44	48	40	46	46	Fibrinogen in %og %
		65		120							90	Antithrombin in %
				150	150				70			Thrombininhibitor in %
	120		110	135	145	150	135	160	180	145	135	Reaktionszeit im TEG
	2,2	5,0	2,9		3,6			3,1				Thrombusbildungszeit
	[illegible]		0,90						0,9	0,8		Heparin Toleranz
	0,8		0,75	0,7				0,7	0,85	0,8	0,7	Gesamt Gerinnung nach Knuchel

Abb. 1. Erweiterte Radikaloperation nach Wertheim in Periduralanästhesie, 39 Jahre.

Normwert vor der Op	nach der Operation sofort	nach der Operation 6 Stunden	TAG NACH DER OPERATION 2	3	4	5	6	7	8	9	10	
												Prothrombin in %
				110	150							Faktor V in %
				150	175				150	80		Faktor VII in %
			110									Prothrombinzeit in %
22	23	22	35	41	42	40	42	41	40	40	36	Fibrinogen in 1/10 g %
		150	110		90			110				Antithrombin in %
		120	120	120	110	120	115		125	110		Thrombininhibitor in %
		65	50	125	110	85	145	130	60			Reaktionszeit im TEG
				4,0	4,5				5,0			Thrombusbildungszeit
				1,5	1,5					0,9		Heparin Toleranz
		25	21	1,5	17	3,4	0,8	1,6	1,9	2,0	1,4	Gesamt Gerinnung nach Knuchel

Abb. 2. Erweiterte Radikaloperation nach Wertheim in Lumbalanästhesie, 47 Jahre.

Abb. 1 und 2. Koagulogramm bei komplikationslosem Verlauf. Schwarzes Feld mit weißer Ziffer = Abweichungen im Sinne einer starken Gerinnungsverkürzung
weißer Ziffer = Abweichungen im Sinne einer mäßigen Ge
normale Werte, die schwarzen Ziffern im Feld geben Grenzı
Ziffer = Abweichungen im Sinne einer starken Gerinnungsverzögerung. – Weißes Feld mit grauem Netz und schwarzer Ziffer = Abweichungen im Sinne einer mäßigen Gerinnungsverzögerung.

Knuchel have also been carried out on 10 women. It has been examinated shortly before and shortly after the operation, 16 hours after the operation and on each of the 10 following days.

Results: The determinations which have been carried out have not shown any characteristic behaviour of the coagulation values after the operation. These remain mostly within normal limits. Modifications in the sense of a shortening of the coagulation time happen at every moment after the operation regarding, however, only one or the other test Only the fibrinogenaemia is regularly increased after the operation. The amelioration of the circulation by getting the patient up as soon as possible after the operation, influences the postoperative values of coagulation and it counteracts, at least transitorily, the tendency to a shortening of the time of coagulation. Modifications are also observed in the sense of an inhibition of the coagulation after the operation. The indicated methods of examination therefore can not be used as tests for the determination of a threat of thrombosis. In three severe cases of venous thrombosis of the lower thigh and in one fatal pulmonary embolism the effected evaluations of coagulation were normal or not characteristic.

The author does not accept neither prophylaxis based on a selection of clinical points of view, nor a directed prophylaxis with anticoagulants based on the determination of coagulation. He pleads for a general, exact and individually adapted hæmodynamic prophylaxis and for the treatment with anticoagulants at the very first symptom of a manifest thrombosis.

Gezielte Prophylaxe der Thromboembolie

H. Runge und Irene Hartert

Universitätsklinik Heidelberg (Deutschland) – Direktor Prof. H. Runge

Die Einführung einer systematischen Therapie mit Antikoagulantien in unsere Klinik erfolgte mit Beginn des Jahres 1951.

Schon seit 1935 hat uns die Prophylaxe der Thromboembolie lebhaft beschäftigt, da die Emboliehäufigl.

gebnisse in Fo

heute umfaßt

der Prodromalsymptome sowie in der Anwendung von Blutegeln und elastischen Verbänden der Extremitäten Für die Erklärung der relativ hohen Gesamtmortalität weise ich vorsorglich darauf hin, daß die Heidelberger Klinik als Versorgungsklinik eines großen Bezirks ein sehr schweres Krankenmaterial aufweist und nicht in der Lage ist, irgendeinen auch inkurablen oder moribunden Fall abzuweisen oder einem anderen Krankenhaus zu übergehen

schwäche», «Versagen des Herzens», «Ileus». So sollten eigentlich nur Statistiken verwertet werden, welche durch die Sektionsbefunde gesichert sind

In Abb. 1 sind 45 348 Patientinnen der geburtshilflichen und gynäkologischen Abteilung, welche in den Jahren 1933–1950 behandelt wurden, 13 288 Patientinnen, welche in den Jahren 1951–1954

Erkran-

0,17 auf

ıortalität

bildungszeit bestimmt. Bei 10 Frauen wurden außerdem Antithrombin, Thrombin und Fibrinogenbestimmungen, der Heparintoleranztest und die Gesamtgerinnungszeit nach *Knuchel* ausgeführt. Untersucht wurde vor und kurz nach der Operation, 16 Stunden nach der Operation und an jedem der ersten 10 postoperativen Tage.

Ergebnisse. Die durchgeführten Bestimmungen lassen keinerlei charakteristisches Verhalten der Gerinnungswerte nach der Operation erkennen. Diese halten sich überwiegend in normalen Grenzen. Abweichungen im Sinne einer Gerinnungsverkürzung kommen zu jedem Zeitpunkt nach der Operation vor, betreffen aber dann nur den einen oder anderen Test. Nur der Fibrinogengehalt des Blutes ist regelmäßig nach der Operation erhöht. Die Verbesserung der Zirkulationsverhältnisse (Frühaufstehen) beeinflußt die postoperativen Gerin-

als Teste für eine Thrombosegefährdung herangezogen werden Bei drei schweren Unterschenkelvenenthrombosen und einer tödlichen Lungenembolie waren die durchgeführten Gerinnungsuntersuchungen normal oder ebenfalls uncharakteristisch.

Sowohl die Auswahlprophylaxe nach klinischen Gesichtspunkten wie die gezielte Prophylaxe mit Antikoagulantien auf Grund von Gerinnungsuntersuchungen werden abgelehnt. Vertreten wird eine generelle, sorgfältige, individuell angepaßte hämodynamische Prophylaxe und die Behandlung mit Antikoagulantien beim ersten Zeichen einer manifesten Thrombose.

Résumé. On a déterminé sur 50 patientes opérées la prothrombine, le facteur V, le facteur VII, le temps de prothrombine et, à l'aide du thrombélastogramme, le temps de réaction et de la formation du thrombus. Sur 40 femmes, on a déterminé de plus l'antithrombine, la thrombine et le fibrinogène, le test de tolérance à l'héparine et le temps total de la coagulation selon *Knuchel* Les examens furent faits avant et peu de temps après l'opération, de même 16 heures après l'opération et chaque jour pendant les 10 jours suivant l'opération

Résultats: les résultats obtenus ne démontrent aucun comportement caractéristique des valeurs de coagulation après l'opération. Celles-ci restent dans la plupart des cas dans les limites normales. Des modifications dans le sens d'une réduction de la coagulation prennent place à tous moments après l'opération, mais ne concernent alors seulement que l'un ou l'autre test. Seule la valeur fibrinogène du sang est régulièrement augmentée après l'opération. L'amélioration de la circulation sanguine (mobilisation précoce) influence les valeurs de coagulation post-opératoires et contrarie du moins momentanément la tendance à une réduction du temps de coagulation. Des modifications dans le sens d'un retardement de la coagulation ont également été observées après l'opération. Les méthodes d'observation indiquées ci-dessus ne peuvent par conséquent pas être utilisées comme test pour la détermination d'une menace de thrombose. Dans le cas de trois thromboses graves du mollet et dans le cas d'une embolie pulmonaire fatale, les examens de la coagulation furent normaux ou non caractéristiques

L'auteur rejette la prophylaxie dirigée se basant soit sur les données cliniques, soit sur la détermination de la coagulation Il recommande une prophylaxie hémodynamique générale faite minutieusement et adaptée individuellement et un traitement par des anticoagulants dès le premier symptôme d'une thrombose manifeste.

Summary. On 50 operated patients, prothrombin, factor V, factor VII and prothrombin time and by the aid of the thrombelastogram the time of reaction and of formation of the thrombus have been determined. Determinations of antithrombin, thrombin and fibrinogen, the test of heparin tolerance and the total time of clotting according to the method of

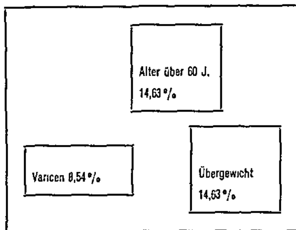


Abb 4 Insgesamt 82 tödliche Embolien von 1933–1954 (31. März).

Die Abbildungen zeigen den Rückgang der thromboembolischen Ereignisse. Daß hier neben der Behandlung mit Antikoagulantien auch alle anderen Fortschritte der chirurgischen Technik (Transfusion, Narkose) eine Rolle spielen, sei nur nebenbei bemerkt. Wir haben also nach Laparotomien keinen einzigen Todesfall mehr beobachtet. Wohl aber 2 Fälle nach Plastiken. Diese standen noch nicht unter Antikoagulantien. Wir haben hieraus die Konsequenz gezogen, daß wir nach Plastiken routinemäßig Antikoagulantien etwa vom 4. Tage ab geben. An unserem Material bestätigt sich, wie wir später zeigen werden, die Feststellung, daß die Gabe von Antikoagulantien zur Zeit das einzig sichere Mittel ist, um eine tödliche Embolie zu verhüten. So läge es nahe, diese Therapie in jedem Falle anzuwenden. Aber diese Therapie ist kompliziert und gefährlich Eine Unterdosierung kann Embolien provozieren, eine Überdosierung zu schweren Blutungen führen.

So müssen wir also nach objektiven Grundlagen suchen, welche uns eine Auswahl der gefährdeten Patientinnen ermöglichen. Zu dieser Frage möchten wir jetzt eine Statistik unserer sämtlichen Embolietodesfälle bringen und zeigen, daß einige der in der Literatur als wichtig beschriebenen Faktoren nur selten gefunden werden Nur 8,54% der Kranken hatten nachweisbare Varicen, 14,63% Kranke waren über 60 Jahre, wobei natürlich der geringere Anteil dieser alten Patienten am Gesamtmaterial zu berücksichtigen ist Übergewicht fand sich nur in 14,63% der Fälle

Als weitere Grundlage für die Prophylaxe ist in der Literatur vielfach vorgeschlagen worden, von einem bestimmten Tage nach der Operation an routinemäßig Antikoagulantien anzuwenden.

Wir geben hierzu eine Tabelle sämtlicher thromboembolischer Ereignisse aus den letzten 20 Jahren einschließlich der Todesfälle (Abb. 5) Die tödlichen Embolien finden sich als Kreuze an der Basis der Pyramide. Die Zwischenfälle post partum sind rund, die post operationem viereckig gezeichnet, [illegible] sse von 1951 bis 1954 sind durch weiße [illegible] Häufung der Thromboembolien zwischen [illegible] zu wenig different, um daraus Grund- [illegible] Tage an aufzubauen. Interessant an dieser Kurve ist vielleicht noch, daß sich die zeitliche Verteilung der Thrombosen und Embolien auch nach der Anwendung modernster Methoden der Prophylaxe, insbesondere nach Aufstehen am Tage der Geburt oder der Operation und täglichem Weiteraufstehen, nicht geändert hat.

Aus der retrospektiven Betrachtung dieser Darstellung geht demnach hervor, daß wir eine Prognose bezüglich des Eintritts einer Thromboembolie bei einem Patienten nicht mit

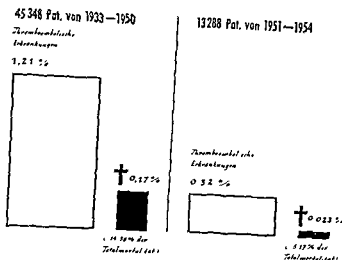


Abb. 1.

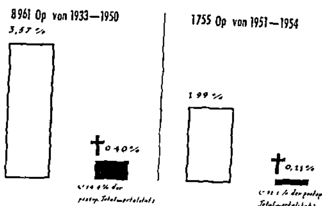


Abb. 2 Große Operationen inkl Sectio caesarea.

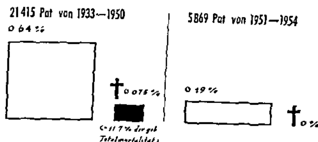


Abb 3 Geburtshilfliche Fälle.

gefallen.

Evident ist der Vergleich der geburtshilflichen Fälle (Abb. 3). Hier ist seit dem Jahre 1951 kein einziger Fall einschließlich der Kaiserschnitte an Embolie verstorben. Auch hat sich die Häufigkeit der Thrombose um fast ⅓ verringert Auf die erstaunliche Besserung der Behandlungsresultate der Thrombose unter Antikoagulantien sei schon hier hingewiesen.

1. bei prämonitorischen Beschwerden,

2. bei Verkurzungen der Gerinnungszeit,

3. bei Kreislaufstorungen,

4. bei ausgebluteten anämischen Patientinnen Bei ihnen geben wir Heparin in Verbindung mit Bluttransfusionen.

5. Endlich fuhren wir nach den vorher gegebenen Grundsätzen prinzipiell eine Prophylaxe durch nach Plastikoperationen.

Die Art des Mittels (Cumarine oder Heparin) sowie Dosierung und Durchfuhrung der Behandlung werden durch die Thromboseärztin bestimmt. Bei schweren Lungenembolien hängt der Erfolg der Behandlung von Minuten ab. Aus diesem Grunde ist auf jeder Station Heparin zur intravenösen Injektion sofort greifbar, und der Stationsarzt ist angewiesen, bei jedem auch nur im geringsten verdächtigen Kollaps sofort 25 000–50 000 E Heparin und 1 cg Morphium i.v. zu spritzen.

Von 13 300 Patientinnen aus der Zeit von 1951–1954 standen 1338 unter einer Behandlung mit Antikoagulantien. Unter diesen Mitteln entwickelten sich 4 Thrombosen, 15 Lungenembolien. Kein Todesfall an Lungenembolie trat ein.

Neben der Verhutung der tödlichen Embolie ist fast noch mehr der Erfolg der Antikoagulantien in der Behandlungsdauer ins Auge fallend.

Wir zeigen in Abb. 6 den Aufstehtag Man beachte wieder den radikalen Unterschied der Bettliegezeit. Praktisch die großte Anzahl der Erkrankten stand bereits innerhalb der ersten Woche, die wei- ...gensatz ...4 und ...rkran-

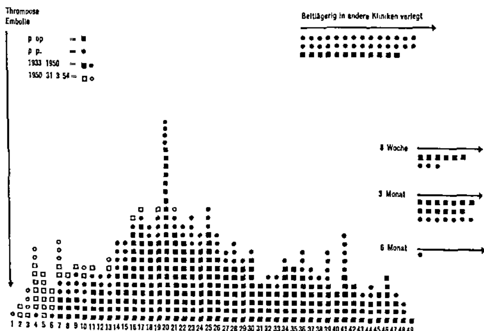


Abb 6. Aufstehtag nach thromboembolischen Ereignissen.

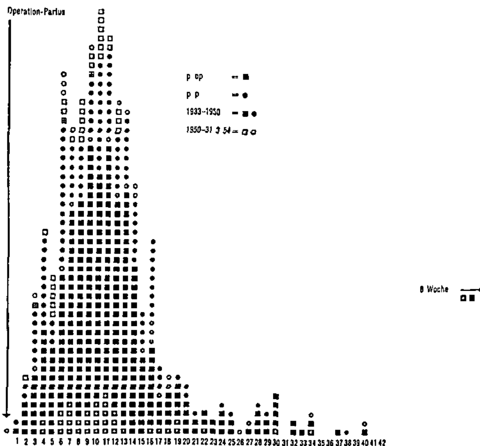


Abb. 5 Tag des thromboembolischen Ereignisses post operationem bzw. post partum

genugender Sicherheit stellen konnen. Wir sehen vielmehr die beste Moglichkeit darin, daß wir uns bemuhen, eine im Verlauf der klinische Behandlung entstehende Gefahrdung moglichst fruh zu erkennen, und zwar sowohl vom klinischen als auch besonders vom gerinnungsphysiologischen Standpunkt aus. Die klinische Überwachung muß mit einer besonderen Aufmerksamkeit des Pflegepersonals beginnen Nicht selten haben wir beobachtet, daß die ersten Symptome der Erkrankung besser durch eine erfahrene Stationsschwester erkannt wurden als durch einen weniger erfahrenen Arzt Die zweite Überwachung liegt in der Hand der Krankenmasseusen. Taglich werden operierte und entbundene Patientinnen massiert, wobei besonderer Wert auf das vorsichtige Durchtasten der Wadenmuskulatur gelegt wird. Hier kommt eine *Druckempfindlichkeit* in diesem Bereich eventuell *fruh zur Beobachtung*. Die arztliche Überwachung samtlicher Patientinnen ist zentralisiert in der Person einer Thromboseärztin. Sie hat die Aufgabe, taglich uber alle Stationen zu gehen und nach Fruhsymptomen zu fahnden, insbesondere also Druckempfindlichkeit und Schmerz der unteren Extremitäten, Pulsbeschleunigungen, pulmonalen Symptomen, besonders Stechen, unklare Tempei

einschl

zweiten

Diese Untersuchungen erfolgen in einem Gerinnungslaboratorium mit zwei Laborantinnen. Bei der Wichtigkeit exakter Blutentnahme und -verarbeitung werden auch diese Maßnahmen vom Gerinnungslaboratorium ausgefuhrt. Verkurzungen der Gerinnungszeit im Thrombelastogramm unter die geeichte Normalzahl gelten als Prodromalsymptom. Das

nos patients, ni instituer une prophylaxie de routine. Les indications pour l'administration des anticoagulants sont: 1. symptômes prémonitoires de thromboembolie, 2. accélération de la coagulation sanguine.

Le nombre des malades ainsi traités s'éleva au tiers des alités et des accouchées de la clinique. Discussion, à l'aide d'une statistique englobant 20 ans, de la relation entre la thromboembolie et certaines affections gynécologiques et obstétricales.

Summary. According to the experience of the clinic of Heidelberg, there is no clinical sign which with some degree of certainty is symptomatic of a thromboembolic tendency. For this reason, there is a medicamental prophylaxis with anticoagulants at this clinic, but neither as routine nor on a special group of patients. Cases where anticoagulants are used are those with 1. premonitory symptoms of a thromboembolism and 2. acceleration of blood clotting.

The number of patients treated in this category is about one third of the bedridden patients and women in childbed of the clinic. The principles of this method and the relation of thromboembolism and certain gynecological and obstetrical syndroms have been discussed by aid of statistics for over 20 years.

Freiburgs mit erhöhter Thrombosegefährdung und der Tatsache, daß wir noch keine Möglichkeit methodischer Art in der Hand haben, eine Thrombosegefährdung frühzeitig und sicher zu erkennen (vgl. *Runge, Deutsch* u. a.), glauben wir, daß eine weitere Reduzierung der Thromboemboliehäufigkeit nur durch eine generelle chemische Prophylaxe erreicht werden kann. Eine nur gezielte Prophylaxe wird tödliche Embolien nicht ganz ausschalten können. Wir haben deshalb seit 10 Monaten an der Universitätsfrauenklinik Freiburg auf einer unserer operativen Stationen die generelle Prophylaxe mit Marcumar durchgeführt und unter 182 Operationen keine tödliche Embolie, nur 2 fragliche, klinisch nicht sichere, kleine Lungenembolien ohne Folgeerscheinung gesehen, weiterhin keine einzige Thrombose. Auf den andern Stationen mit physikalischer und gezielter Prophylaxe hatten wir im gleichen Zeitabschnitt unter 45 Kaiserschnitten 1 tödliche Embolie, unter 75 gleichgearteten Operationen wie oben ebenfalls 1 tödliche Lungenembolie, 1 schwere Thrombose mit kleinen Embolien, und unter 1000 Geburten 4 schwerere Venenthrombosen

Wir sind deshalb von der Notwendigkeit der generellen chemischen Prophylaxe bei geburtshilflichen-gynäkologischen Operationen überzeugt, selbstverständlich nur in Gebieten, wo eine besondere

Unsere Erfahrungen mit der gezielten Prophylaxe der Thromboembolie

A. W. Schwenzer

Universitätsfrauenklinik der Stadt Frankfurt am Main (Deutschland) – Direktor: Prof. H. Naujoks

Seit mehr als 4 Jahren führen wir an der Frankfurter Universitätsfrauenklinik eine sogenannte gezielte oder Auswahlprophylaxe mit Antikoagulantien durch. Die Auswahl der gefährdet erscheinenden Patienten erfolgt auf Grund allgemeiner Erfahrungen und nicht auf Grund spezieller Tests, die keine klare Entscheidung brachten. Schon als wir uns nach einer versuchsweisen Anwendung bei mehr als 450 gynäkologisch operierten Fällen zu einem

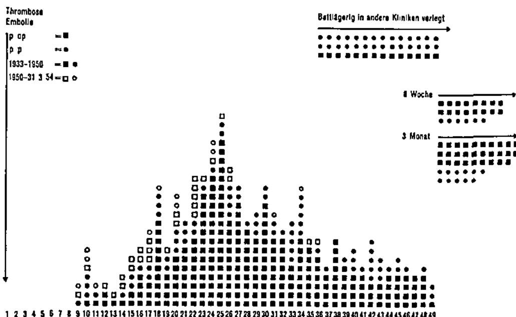


Abb 7. Entlassungstag nach thromboembolischen Ereignissen

Die gleichen Beobachtungen konnen wir bei den Entlassungstagen machen (Abb. 7). In vielen Fallen wird durch einen Lungeninfarkt oder durch eine Thrombose die Behandlungsdauer uberhaupt nicht verlängert, in anderen Fällen wieder nur geringfugig Hierbei fällt ganz besonders ins Gewicht, daß wir schwere Recidive eines Lungeninfarktes niemals mehr gesehen haben und vor allem auch nicht das so gefurchtete Klettern der Thrombose von einem Bein auf das andere. Es wird keinen Operateur geben, der nicht mit Dankbarkeit empfindet, daß ihm heute der Anblick derer erspart bleibt, die fruher monatelang wegen Phlegmasie der klinischen Behandlung bedurften

Hinzu kommt aber noch, daß die jetzt entlassenen Patientinnen praktisch gesund sind, während sie in fruheren Jahren zum Teil, wie die mit dem Pfeil versehenen Kastchen zeigen, bettlagrig in andere Kliniken verlegt wurden. Auch danach blieben die Patientinnen infolge ihrer thrombosierten Venen und der hiermit verbundenen Ödeme krank und arbeitsunfahig Nach Lungeninfarkten folgten vielfach chronisch entzundliche Lungenprozesse von langer Dauer. Diese Moglichkeit einer Restitutio ad integrum ist neben der akuten Lebensrettung wohl als einer der bedeutendsten Erfolge der Therapie mit Antikoagulantien zu bezeichnen.

Zusammenfassung. Nach den Erfahrungen der Heidelberger Klinik gibt es kein korperliches Merkmal, welches mit einiger Sicherheit fur oder gegen eine Thrombosegefährdung spricht. Aus diesem Grunde wird eine medikamentose Prophylaxe mit Antikoagulantien an der Klinik auch nicht routinemaßig oder bei bestimmten Gruppen von Patienten betrieben. Indikationen fur die Gabe von Antikoagulantien sind vielmehr 1. pramonitorische Symptome einer Thromboembolie und 2 Beschleunigung der Blutgerinnung

Die Zahl der unter diesen Gesichtspunkten behandelten Patienten beträgt etwa einen Drittel der bettlagerigen Kranken und Wochnerinnen der Klinik. Die Prinzipien dieses Vorgehens wie auch die Beziehungen der Thromboembolie zu bestimmten gynakologischen und geburtshilflichen Krankheitsbildern werden an Hand einer Statistik uber 20 Jahre diskutiert.

Résumé. Selon les expériences de la Clinique de Heidelberg il n'existe pas d'indice clinique prémonitoire permettant avec quelque certitude de déceler une thrombose. C'est pourquoi nous avons tenté une prophylaxie médicamenteuse à l'aide des anticoagulants, sans choisir

richtige Anwendung der Präparate nur nach großer klinischer Erfahrung möglich ist, müssen wir uns dann nicht ernstlich Gedanken machen, ob wir bei der Behandlung mit Anti- [illegible]

lösen können. Die auf diese Weise [illegible] [illegible] l sich in den Lungenarterien um [illegible] ng eine Embolie zu provozieren, müssen wir doch bei jeder Injektion eines Anticoagulans fürchten, eine Katastrophe zu erleben, weil zu irgendeinem Zeitpunkt die Blutkonzentration des Medikamentes zu gering sein kann. Die Gefahr einer Unterdosierung ist sicherlich besonders groß, wenn eine Blutungskomplikation den Arzt veranlaßt, mit der Dosierung herunterzugehen, wenn er anderseits aber die Heparinwirkung nicht durch eine Protaminsulfatinjektion vollkommen aufheben will. Der Arzt wird auch bei Beendigung der Antikoagulantientherapie nicht immer mit ausreichender Sicherheit sagen könne, ob das Absetzen nicht doch zu frühzeitig erfolgt. Schließlich besteht auch die Möglichkeit, daß eine Dosierung, die sich in der Regel als ausreichend und ungefährlich erwiesen hat, in diesem oder jenem Fall zu niedrig ist, ohne daß die Laboratoriumsbefunde sofort die Gefahr anzeigen.

Das Eingeständnis, daß tödliche Lungenembolien durch Unterdosierung und zu frühes Absetzen der Antikoagulantien hervorgerufen werden können, muß uns also äußerst nachdenklich machen.

In der Literatur ist schon die Mahnung aufgetaucht, je massiver die Thrombose, desto vorsichtiger und zurückhaltender mit Antikoagulantien zu sein.

Wir haben trotz dieser Mahnung zunächst keineswegs die Absicht, unsere gezielte Prophylaxe und aktive Therapie wieder zugunsten der konservativen Verfahren aufzugeben. Wir sind anderseits jedoch – angesichts der aufgeworfenen Probleme – nicht völlig davon überzeugt, daß es sich dabei schon um eine ausgereifte Methode handelt. Wir hoffen aber, daß uns die Zukunft weitere Einblicke in das Thrombosegeschehen gestattet, so daß wir mit einer ständigen Verbesserung der Verhütungsmaßnahmen und der Behandlungserfolge rechnen können. An unserer Klinik war die Thromboemboliehäufigkeit vor Beginn des zweiten Weltkrieges und in den ersten Kriegsjahren mit 5–6% recht hoch, zu Ende des Krieges und in den Jahren bis zur Währungsreform mit kaum 1% verschwindend gering. In den letzten Jahren ist mit der Zunahme des durchschnittlichen Körpergewichts der Patientinnen auch die Zahl der Thromboembolien stark angestiegen. Die Häufigkeitskurve wird voraussichtlich ihre vor dem Krieg gehaltene Höhe wieder erklimmen. Wir dürfen uns daher nicht wundern, wenn wir trotz Prophylaxe höhere Erkrankungsziffern haben als gegen Ende des Krieges und in den ersten Nachkriegsjahren. Wie weit die Anwendung von Antikoagulantien bei Prophylaxe und Therapie der Thromboembolie die Ergebnisse tatsächlich verbessert, wird daher – sofern wir überhaupt auf diesem Weg bleiben – wirklich objektiv erst die Zukunft lehren können.

Zusammenfassung. Seit mehr als 4 Jahren wird an der Universitätsfrauenklinik Frankfurt eine gezielte oder Auswahlprophylaxe mit Antikoagulantien durchgeführt. Die Auswahl der gefährdet erscheinenden Patienten erfolgt auf Grund allgemeiner Erfahrungen und nicht auf Grund spezieller Tests.

Ein gewisser Schutz durch die vorwiegend mit Cumarinen durchgeführte Prophylaxe scheint möglich, ihre Schwächen liegen aber in der damit verbundenen Blutungsgefahr und in ihrem späten Beginn, so daß trotz Prophylaxe Frühembolien auftreten können.

routinemaßigen Vorgehen entschlossen, hatten wir die Uberzeugung, daß diese Prophylaxe wohl einen *hinlanglichen*, aber keineswegs *luckenlosen* Schutz bietet. Auch jetzt haben wir keinen wesentlich schlechteren Eindruck. Es bewegen uns jedoch einige Fragen, deren Erorterung an dieser Stelle uns vielleicht betrachtlich weiterbringen kann.

Abgesehen davon, daß die eine oder andere Patientin, bei der die Notwendigkeit einer Thromboseverhutung bestunde, nicht erfaßt wird, liegen die *Schwachen dieser Prophylaxe*, die sowohl aus *finanziellen* als auch aus *technischen* Grunden vorwiegend mit *Cumarinen* durchgefuhrt wird, in erster Linie in ihrem *spaten Beginn*.

Wir hatten zunachst mit der Dicumarolzufuhr am 4. Tag post operationem begonnen, d. h. die gerinnungshemmende Wirkung setzte fruhestens am 5. Tag post operationem ein. Einige fruhe Embolien, zum Teil leider auch tödliche, haben uns dazu gefuhrt, jetzt bereits am 3. Tag post operationem mit den Dicumarolgaben zu beginnen. Damit laufen wir aber in erhohtem Maße Gefahr, schwere Nachblutungen zu erleben und – wenn es sich um plastische Operationen handelte – den Operationserfolg aufgeben zu mussen. Anderseits haben uns Embolien am 2. und 3. Tag post operationem bewiesen, daß wir selbst bei diesem Vorgehen wichtige Zeitraume nicht abdecken konnen. Das extremste Ereignis dieser Art war ein Exitus in tabula wahrend einer Laparotomie. Wie die Sektion ergab, bestand bei der Patientin eine klinisch nicht diagnostizierbare Thrombose der tiefen Beckenvenen und der V. femoralis, die zur Lungenembolie gefuhrt hatte.

Es erhebt sich daher die Frage, *wie diese Fruhthrombosen und -embolien*, die nicht nur die ganze Prophylaxe in Mißkredit bringen, sondern auch den Arzt in jedem Falle außerst deprimieren, *zu vermeiden sind*.

Die zweite Schwache der Cumarinprophylaxe liegt in der standigen *Gefahr der Blutung*. Wenn sie auch bei den neuen Präparaten wie Marcumar etwas geringer ist – auch im Vitamin K_1 steht ein brauchbares Antidot zur Verfugung –, so droht sie doch nach wie vor. Schließlich ist bekannt, daß gelegentlich trotz gesenktem Prothrombinspiegel eine Hyperkoagulabilitat bestehen kann, die trotz aller Bemuhungen zur Thromboembolie fuhrt. Um auch diese Möglichkeit auszuschließen, mußten Heparintoleranztest oder die Thrombelastographie routinemaßig durchgefuhrt werden, die naturlich die Klinik in jeder Hinsicht enorm belasten.

Es erhebt sich daher die weitere *Frage nach zuverlassigen Untersuchungsmethoden zur Erkennung der besonderen Thrombosegefahrdung* eines Individuums, die in der Klinik auf breiter Basis *ohne großeren Aufwand* moglich sind.

Solange diese Fragen nur unbefriedigend beantwortet werden konnen, liegt die Versuchung nahe, *auf eine Prophylaxe mit Antikoagulantien*, die doch nur lückenhaft sein kann, uberhaupt zu *verzichten*, und nur noch *Therapie zu betreiben*.

Bei der *Therapie* mit Antikoagulantien – mit Heparin, Heparinoiden und auch Cuma-

[illegible]

zu haben.

Anderseits ließen uns zwei Todesfalle unmittelbar nach einer Thrombocidinjektion die schon mehrfach diskutierte Frage aufwerfen, ob nicht doch durch Heparin oder Heparinoide die Ablosung eines Embolus begunstigt werden kann. Inzwischen haben sich die Berichte uber Todesfälle bei Behandlung mit Antikoagulantien gemehrt (*Gunst*, *Hoffbauer*, *Wollmann*). Auch *Merz* hat eindrucksvoll uber todliche Lungenembolien bei der Therapie mit Antikoagulantien berichtet.

Wenn wir aber zugeben mussen, daß todliche Lungenembolien *entweder* durch *Unterdosierung oder durch zu fruhes Absetzen* der Antikoagulantien entstehen konnen, daß die

Die Prophylaxe mit Antikoagulantien an der Universitätsfrauenklinik Genua

E. Maurizio und G. Malagamba

Aus der Universitätsfrauenklinik Genua (Italien) – Direktor: Prof. E. Maurizio

Wie ich 1953 in Genua anläßlich des Symposiums über die Blutgerinnungsprobleme sagte, stellt die Behandlung mit Antikoagulantien den Kardinalpunkt in der postpartalen und postoperativen Therapie der Thrombosen und Lungenembolien dar. Noch mehr aber bildet sie nach unserer Ansicht die Grundlage für die Prophylaxe der Thromboembolien, ja sie ist das einzige wirklich wirksame Mittel zur Verhütung der Lungenembolie.

Die Bedeutung der thromboembolischen Krankheit an meiner Klinik zeigt die im Jahre 1952 errechnete Häufigkeit der Thrombosen von 0,73%. Dabei sind die gynäkologischen Thrombosen mit 0,97% viel häufiger als die geburtshilflichen mit nur 0,18%.

Wenn wir die Thromboembolien nur in bezug auf die großen gynäkologischen Eingriffe (einschließlich des Kaiserschnittes) vergleichen, ergibt sich ein Prozentsatz von 2,5.

Betrachten wir aber die thromboembolischen Komplikationen mit allen ihren postpartalen und postoperativen Komplikationen, dann entfallen auf die Thrombose und die Embolie 31%, d. h. daß fast ein Drittel der Wöchnerinnen eine ernste wirtschaftliche Belastung erleidet, die sie der thromboembolischen Krankheit verdanken, die darüber hinaus noch in 50% der Fälle dauernde Folgen hinterläßt.

Was die Art des Eingriffes anbelangt, so wird keiner von Thrombosezwischenfällen bevorzugt: ungefähr 3% finden sich bei den totalen Hysterektomien und ebenfalls 3% bei den vaginalen Plastiken.

Thrombosen traten in jedem Alter auf: die Höchstgrenze war bei 37 Jahren für die geburtshilflichen Thrombosen, die untere Grenze lag bei 26 Jahren. Für die gynäkologischen Thrombosen wurden entsprechende Werte von 57 und 38 Jahren gefunden. Damit beträgt der Mittelwert für die gynäkologischen Thrombosen 47 Jahre und für die geburtshilflichen 31 Jahre.

Der mittlere Zeitpunkt, an dem die Thrombose diagnostiziert wurde, war ungefähr für beide gleich, und zwar der 8. Tag des Wochenbettes bei den geburtshilflichen und der 9. postoperative Tag bei den gynäkologischen Thrombosen.

In Italien ist die absolute Häufigkeit der Thrombose und Embolie geringer als in der Schweiz, besonders in der deutschen Schweiz, in Deutschland, in Österreich und in den skandinavischen Ländern. Es ist möglich, daß in diesen regionalen Unterschieden selbst im Bereiche eines Landes die Ernährungsart eine große Rolle spielt. Dafür würde auch die geringere Frequenz der Thrombosen und Toxikosen sprechen, die in Deutschland im Anschluß an den Krieg beobachtet wurde.

Im Jahre 1952 haben wir uns entschlossen, durchgreifende Maßnahmen gegen diese Komplikationen zu ergreifen. Die Vorteile der antikoagulierenden Behandlung der geburtshilflichen und der gynäkologischen Thrombosen waren uns schon von Berichten aus der Universitätsfrauenklinik Basel bekannt. Auch wir haben die antikoagulierende Behandlung angewendet, um den thrombotischen Komplikationen vorzubeugen, und zwar in einem solchen Ausmaß, daß heute diese Behandlung in meiner Klinik die einzige prophylaktische Maßnahme für diese Komplikationen darstellt.

Die Vor- und Nachteile einer solchen Therapie lassen sich erst nach vielen Jahren klinischer Anwendung bewerten, manchmal erst nach Jahrzehnten.

Die antikoagulierende Prophylaxe ist auf Grund einer Reihe von Erwägungen gewählt

Untersuchungsmethoden zur Erkennung der besonderen Thrombosegefährdung einer

großen Aufwand durchzuführen sind,

Unterdosierung und zu frühes Absetzen der Antikoagulantien möglich. Über tödliche Lungenembolien im Zusammenhang mit der Anwendung von Thrombocid in zwei Fällen wird berichtet. Große Vorsicht und eine gewisse Zurückhaltung scheinen daher bei Anwendung von Antikoagulantien angebracht zu sein.

Résumé. Depuis plus de 4 ans, on procède, à la Maternité universitaire de Francfort, à des essais de prophylaxie sélective par les anticoagulants. Le choix des patients apparemment prédisposés est basé sur l'expérience générale et non sur des tests spécifiques.

Il semble que la prophylaxie faite surtout avec les dérivés de la coumarine peut exercer une certaine action, mais elle comporte par contre des inconvénients danger d'hémorragie, entrée en action tardive, et ainsi possibilité d'embolie précoce malgré cette prophylaxie.

Des méthodes sûres permettant de reconnaître la prédisposition des patients à la thrombose et dont l'utilisation routinière en clinique ne nécessite pas une installation trop compliquée, n'ont pas encore été trouvées.

Avec cette thérapie, des troubles dus à une posologie insuffisante ou à une interruption prématurée sont possibles. Mention est faite de 2 cas mortels par embolie pulmonaire en rapport avec l'utilisation de thrombocide. Une certaine réserve prudente est recommandée lors d'un traitement par les anticoagulants.

Summary. Since more than 4 years an aimed or selective prophylaxis with anticoagulants is performed. The selection of apparently predisposed patients is based on general experience and not on specific tests. A certain protection seems to be possible by coumarine prophylaxis Its weak point, however, is the danger of bleeding and its late onset, promoting early embolism. Up to the present, methods for exact and easy determination of a predisposition for

inte

are reported.

Diskussion

W. Hartenbach, München (Deutschland) Unsere Erfahrungen decken sich im großen und ganzen mit den von *Schwenzer* gemachten Beobachtungen. Die heutige Thromboemboliepropnylaxe ist in ihrer Durchführung an gut eingearbeitete Hilfskräfte und eine umfangreiche Organisation gebunden, die wohl in großen Kliniken vorhanden sind, aber gewöhnlich von kleinen Kliniken nicht getragen

W. Cramer (Deutschland) Eine gezielte Prophylaxe ist nicht möglich, eine generelle Prophylaxe notwendig. Der erste Gipfel der Embolietodesfälle liegt um den 1.–3. Tag post operationem. Er wird bei uns durch Depot-Thrombocid oder Thrombodym abgedeckt. Durch frühestmögliche Verwendung von Marcumar wird der Prothrombinspiegel dann so weit gesenkt, daß der zweite Gipfel der Thrombo-embolietodesfälle vom 6.–12. Tag durch einen tief gesenkten Prothrombinspiegel abgedeckt ist. Blutungen haben wir auch bei Marcumar durch Vitamin K_1 nicht zu fürchten.

O. Domanig, Salzburg (Österreich): Von der durch 3 Jahre routinemäßig durchgeführten Prophylaxe sind wir abgekommen wegen: 1. der Unzulänglichkeit der Auswahl, die immer zu viele Patienten, nicht aber immer auch *alle* wirklich Gefährdeten umfassen muß, 2. der nicht unerheblichen Gefährdung der Patienten durch die Nebenwirkungen der Prophylaxe.

A. Schwenzer (Schlußwort): Wir fürchten die Blutungen nach gynäkologischen Operationen nicht so sehr, weil wir sie vielleicht nicht beherrschen könnten, als vielmehr deshalb, weil uns bei Plastiken – auch schon durch unerhebliche Blutungen – der Operationserfolg verloren gehen kann.

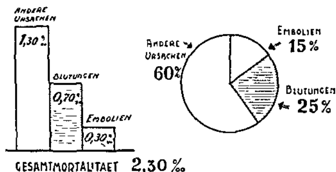


Abb. 1. Absolute und relative Mortalität vor Beginn der Prophylaxe mit Antikoagulantien.

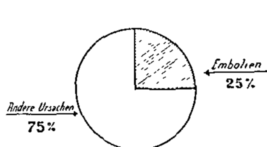


Abb. 2. Postoperative Mortalität vor Beginn der Prophylaxe mit Antikoagulantien

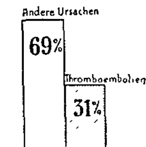


Abb. 3 Postoperative Komplikationen vor Beginn der Prophylaxe mit Antikoagulantien.

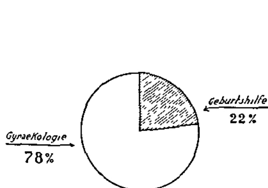


Abb. 4. Verhaltnis der geburtshilflichen und der gynäkologischen Thrombosen

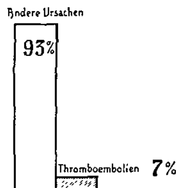


Abb. 5. Postoperative Komplikationen nach Beginn der Prophylaxe mit Antikoagulantien

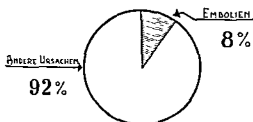


Abb. 6. Relative Mortalitat nach Beginn der Prophylaxe mit Antikoagulantien.

worden, die schon ausführlich in Italien und im *Ausland durch* Arbeiten aus meinem Institut erläutert wurden (*Maurizio* [1953], *Bianchi* [1953], *Feraboli* und *Malagamba* [1953], *Malagamba* [1952], *Malagamba* und *Maneschi* [1953], *Malagamba* [1954]).

Von den drei «Kardinalfaktoren», die zur intravasalen Gerinnung fuhren, ist vielleicht der Faktor der Hyperkoagulation derjenige, der am unmittelbarsten zu bewerten ist, und der sich mit geeigneten Maßnahmen am besten beeinflussen laßt. Damit soll aber nicht behauptet werden, daß die Hyperkoagulation zur Thrombose fuhren muß, oder zum mindesten ist das sehr diskutabel. Durch Verhinderung der Blutgerinnung aber wird angestrebt, einen derjenigen Faktoren auszuschalten, die die intravasale Thrombusbildung begunstigen. Damit entfällt aber nicht die Sorgfaltspflicht um die beiden anderen Faktoren (Stase, Veranderungen der Gefaßwand).

Es ist nicht notig, zur Verhutung der Embolie das Fruhaufstehen (24–48 Stunden nach dem Eingriff) anzuordnen, wie dies in verschiedenen amerikanischen Kliniken geschieht. Auch mit dem Aufstehen in den ersten 48 Stunden ohne antikoagulierende Prophylaxe werden die thrombotischen Komplikationen nicht verhindert, und ich kann einige holländische Gynakologen anfuhren, denen es mit dem Fruhaufstehen ohne Antikoagulantien nicht gelang, dem Risiko der Embolie zu entgehen.

Mit den Antikoagulantien braucht man zu keinem anderen Mittel mehr zu greifen. Wenn sie dennoch angewandt werden, so wird die Vorbeugung gegen die thromboembolischen Komplikationen um so wirksamer sein, aber diese Maßnahmen sind nicht unerlaßlich In der Mehrzahl der Falle ist die Thromboseentstehung an eine gesteigerte Gerinnungsneigung des Blutes gebunden. Wenn dieser begegnet wird, entsteht keine Thrombose.

Unter Berucksichtigung dieser Voraussetzungen sollen keine Antikoagulantien vor einer Geburt oder einem Eingriff verabreicht werden, und zwar nicht nur wegen der Blutungsgefahr im Operationsgebiet und der Gegend der Placentaablosung (um das zu vermeiden, würde es genugen nur Heparin anzuwenden und seine Anwendung 12 Stunden vor dem Eingriff zu unterbrechen), sondern weil die Gefahr der Thrombose erst vorhanden ist, wenn die vielfaltigen Faktoren der Thrombogenese gleichzeitig zusammentreffen und sich in ihrer Wirkung summieren.

Das ist dann der Augenblick, wo die Antikoagulantien verabfolgt werden mussen, und zwar in verschiedenen Zeitabstanden nach der Geburt oder dem operativen Eingriff, entsprechend der Latenzperiode, die jedem von ihnen eigen ist. So beginnt die Verabreichung bei Wocherinnen am 2. Tag, wo die Dicumarinpraparate mit langsamem Wirkungseintritt wie 3-(1-Phenyl-propyl)-4-hydroxycumarin verwendet werden; am 3. Tag, an dem die Dicumarine mit schneller Wirkung (Typ wie Biscumarineathylacetat) und Praparate wie Phenylindandion und am 4. Tag Heparin und Thrombocid verwendet werden. Auch bei gynakologischen Eingriffen hangt die prophylaktische Gabe von Antikoagulantien von dem bei der Operation beschrittenen Weg (abdominal oder vaginal) und der Schnelligkeit des Wirkungseintritt des Anticoagulans ab

Bei den Laparotomien wird die Prophylaxe mit Praparaten aus der Dicumarinreihe und mit Heparin und Heparinoiden eingeleitet. Dagegen ist allgemein bekannt, daß nach vaginalen Eingriffen Blutungen sehr leicht vorkommen, auch wenn die Blutstillung sorgfaltig ausgefuhrt wurde. Daher wird in diesen Fallen erst am 5. oder 6. Tag mit der Prophylaxe durch Antikoagulantien begonnen.

In den letzten Jahren haben wir eine Anzahl von Antikoagulantien erprobt. Das Dicumarol (*Blondet*, 1948) ist wegen seiner bekannten Unverträglichkeit nicht mehr verwendet worden. In erster Linie haben wir Heparin gebraucht (intravenos oder intramuskulär), Thrombocid, Phenylindandion und Marcoumar.

sofort unterbrechen. Damit dies auch bei den Dicumarinen so schnell geht wie bei den heparinischen Mitteln nach Einspritzung von Protaminsulfat, ist es unerläßlich, über Vitamin K_1 zur intravenösen Injektion zu verfügen. Vitamin K_1 per os oder intramuskulär gegeben, reicht nicht aus.

3. Bei welchen Kranken soll die antikoagulierende Prophylaxe erfolgen?

Dieser Punkt ist von großter Bedeutung. Eine systematische Prophylaxe bei allen Wöchnerinnen und Operierten kann nicht durchgeführt werden. Vor allem ist sie bei Personen unnötig, die nicht zu Thrombose veranlagt sind, und außerdem wurde dadurch die Laboratoriumsarbeit erheblich vermehrt werden.

In meiner Klinik werden nur die Patientinnen, welche schon eine thrombotische Krankheit durchgemacht haben, solche mit Krampfadern, die Adipösen, die gynäkologisch Erkrankten uber 50 Jahren und die geburtshilflichen uber 40 Jahren sowie Patientinnen mit totaler Hysterektomie der Prophylaxe mit Antikoagulantien unterworfen. Bei allen anderen wird von Fall zu Fall entschieden. Die Bestimmung des Faktors VII bei Verdächtigen kann hierfur von Nutzen sein.

In letzter Zeit haben wir als Kriterium fur die Prophylaxe die klinische Prufung mit der thromboelastographischen Kontrolle der Operierten und der Wochnerinnen nach *Runge* und *Hartert* ausgearbeitet.

Das Thrombelastogramm bei der postpartalen und postoperativen Kontrolle ist als Hilfskriterium von Nutzen, denn es unterstutzt die klinischen Studien und rundet deren Resultate ab.

Bei der Kontrolle der prophylaktischen Behandlung bei Gabe von Heparin zeigt sich am Abend des ersten Tages das heparinische Antithrombin. Wenn keine Hyperreaktion auf das Präparat erfolgt, wird eine solche Kontrolle an den nächsten Tagen nicht mehr durchgefuhrt. Fur die Dicumarinpraparate halten wir es nicht für notig, den Prothrombinindex vor dem Beginn der Prophylaxe zu e

Einstufenmethode am 3 und am 6

Zum Schluß mochte ich bemerken

Prophylaxe unterworfenen Patientinnen eine Thrombose oder Lungenembolie vorgekommen ist. Wenn wir damit die Zwischenfälle von Thromboembolien in den 2 Jahren vor Beginn der Prophylaxe vergleichen, so ist die Häufigkeit der Thrombose sehr gering geworden, selbst wenn man die in die Klinik mit Thrombose eingelieferten Kranken berucksichtigt

Nur eine einzige todliche Lungenembolie (Obduktionsbefund) haben wir bei einer Patientin erlebt, bei der sich die Anwendung von Antikoagulantien als unmoglich erwies.

Blutungszwischenfalle (kein Todesfall) kamen in 1% der behandelten Falle zur Beobachtung, ebenso auch die allergischen Reaktionen.

Hinsichtlich der Dosierung muß ich noch hinzufugen, daß wir in der Prophylaxe niedrigere Dosen verabfolgten als die Schweizer Autoren, und es scheint uns, daß die mit ihnen erhaltenen Resultate durchaus beachtlich sind.

Der wichtigste Punkt, der noch nicht zur vollstandigen Zufriedenheit gelost ist und auf den sich zur Zeit unsere Studien konzentrieren, ist die genaue Auswahl der Patientinnen, an denen eine Prophylaxe mit Antikoagulantien vorgenommen werden soll. Erst dann wird es moglich sein, eine wirklich «gezielte Prophylaxe» durchzufuhren

Bianchi, M. Atti Congr. ital. Obstet Ginec , Roma 1953 (im Druck), Quad. Clin. Ostet. ginec. 1954 (im Druck). – *Blondet, C.* Folia gynaec. (Pavia) 43, 265 (1948) – *Feraboli, M.*, und *Malagamba, G.* Minerva med. (Torino) 2, 1631 (1953). – *Koller, F.* Praxis 1951, 68 – *Koller, T.* Geburtsh. u. Frauenheilk. 1, 13 (1951) – *Malagamba, G.* Pathologica 44, 1 (1952), Zbl Gynäk. 12, 464 (1954). – *Malagamba, G*, und *Maneschi, M.* Zbl. Gynäk. 17, 659 (1953) – *Malagamba, G*, und *Giacca, S.*

Die von uns verwendeten prophylaktischen Dosen von Heparin i.v. liegen bei 200–300 mg pro die. Seit 1952 haben wir in einer Anzahl von Fallen Heparin intramuskulär gegeben. Nach meiner Ansicht kann Heparin, intramuskular verabreicht, in der Prophylaxe der Thromboembolien dieselben Resultate zeitigen wie das intravenös verabreichte Heparin.

Die intramuskuläre Gabe ist dann vorzuziehen, wenn die Patientin schwer angreifbare Venen hat und man aus einem besondern Grunde keine häufigen Injektionen machen will. Die Dosierung ist die gleiche Bei der Therapie dagegen hat das i v. gegebene Heparin den Vorzug. Die Behandlung mit Heparin i.m ist kein Ersatz hierfür, sondern vervollstandigt nur die intravenose Heparintherapie immer dann, wenn es die Umstände verlangen.

Bei Anwendung von Thrombocid haben wir Resultate erhalten, die denen mit Heparin uberlegen sind; die Dosierung ist natürlich hoher zu wahlen

Tromexan wird prophylaktisch den gynakologisch Operierten verabreicht, und zwar ungefahr 600 mg pro die.

Phenylindandion wird ebenfalls nur nach gynakologischen Operationen angewendet; die Dosis betragt am ersten Tag etwa 100 mg und 20–40 mg an den folgenden Tagen.

In den letzten 18 Monaten haben wir das neue Marcoumar weitgehend erprobt Über 330 Fälle in Gynakologie und Geburtshilfe sind mit diesem behandelt worden. Zur Prophylaxe geben wir 15–18 mg am 2 Tag und dann fahren wir mit 3 mg pro Tag fort. Die Dauer der Behandlung schwankt zwischen 6 und 8 Tagen fur die Geburtshilfe wie für die postoperative Gynäkologie

Die Durchfuhrung der antikoagulierenden Prophylaxe stellt uns vor folgende Fragen:

1. Welche Antikoagulantien sollen gebraucht werden?

Hier ist zunachst zu sagen, daß das Kriterium des schnellen Wirkungseintritts nicht das ausschlaggebende bei der Wahl des Anticoagulans fur die Prophylaxe darstellt (bei der Therapie dagegen gibt es den Ausschlag), daher kann man mit der Verabreichung der Dicumarine sofort einsetzen

Die Beschränkung der Prophylaxe mit Dicumarolderivaten auf die postoperative Gynäkologie war durch die Gefahr fur das Kind, wegen der physiologischen Hypokoagulabilität beim Neugeborenen, bedingt. Dank Marcoumar ist diese Beschrankung heute fortgefallen. Die Verabreichung von Marcoumar an Wochnerinnen ist ohne Nebenerscheinungen. Das Stillen braucht nicht eingeschrankt zu werden.

Bei den ersten mit Marcoumar behandelten Wochnerinnen wurde bei den Kindern die Prothrombinbestimmung nach Quick vorgenommen, und zwar in der Modifikation von *Fechter*. Sie ergab keine Unterschiede zu den Kindern, deren Mutter kein Marcoumar erhalten hatten (*Bianchi*, 1954). Daher verzichten wir heute auf diese Kontrolle bei den Neugeborenen, zumal wir bei uber 100 mit Marcoumar behandelten Wochnerinnen und auch ihren Kindern nie eine Blutung erlebt haben. Auch die prophylaktische Verabreichung von Vitamin K_1 halte ich nicht fur notwendig, unter der Voraussetzung, daß unsere Dosierung beibehalten wird

Verfugung haben muß, der die Anwendung der Antikoagulantien verfolgt, damit die The-

ra[illegible]

schwer [illegible]

verstanden sein, sollen sie nicht Schaden anrichten.

Mit dem Protaminsulfat und mit Vitamin K_1 konnen wir die antikoagulierende Wirkung

La prophylaxie des thromboses veineuses en obstétrique

P. Izarn, J. Caderas de Kerleau et G. Durand

Clinique obstétricale de la Faculté de Médecine, Montpellier (France) – Prof. J. Caderas de Kerleau

L'étude des causes des thromboses des troncs veineux profonds observées au cours des suites de couches à la Clinique obstétricale depuis 1946 (voir tableau 1) permet de dégager les notions suivantes:

Une phlébite puerpérale sur cinq environ (22,5%) survient après un accouchement physiologique chez des femmes dont le système veineux est normal.

L'état variqueux et la stase qui en résulte sont responsables d'un grand nombre de phlébites du post-partum (30%); celles-ci sont d'emblée localisées aux troncs veineux profonds, ou succèdent à des thromboses des veines variqueuses.

Lorsque l'accouchée a déjà présenté antérieurement une thrombose des veines poplitée ou fémorale, elle est particulièrement exposée à une récidive de cette thrombose.

Les thromboses veineuses sont spécialement à redouter à la suite des opérations césariennes, et surtout après les césariennes pour placenta praevia (5 césariennes pour placenta praevia sur 7 césariennes compliquées de phlébites).

L'infection utéro-annexielle est devenue de nos jours une cause rare de phlébite puerpérale; les phlébites du post-partum sont des phlébites aseptiques précoces, dont les premières manifestations cliniques apparaissent entre le 6e et le 11e jour; la fièvre qui les accompagne résiste aux antibiotiques, mais cède à l'héparine.

Compte tenu de ces notions, quelles sont les mesures à prendre pour éviter les thromboses veineuses chez les accouchées?

La mobilisation active et passive des membres inférieurs est une méthode de prévention des thromboses veineuses préconisée depuis longtemps, et qui doit être systématiquement recommandée après tout accouchement. Elle sera mise en train dès le lendemain de l'accouchement, prescrite et dirigée par le médecin, surveillée par une auxiliaire médicale; nous procédons de la manière suivante l'accouchée, en décubitus dorsal, effectue des mouvements de flexion et d'extension du genou, le talon étant maintenu surélevé au-dessus du plan du lit par l'auxiliaire médicale, 4 séances de mobilisation quotidiennes ne fatiguent pas l'accouchée qui effectue ces mouvements sans aide à partir du 5e jour; d'autre part, des mouvements de flexion, extension, et de rotation du pied sont fréquemment exécutés au cours de la journée

Cette mobilisation sera particulièrement surveillée lorsque l'accouchée est atteinte de varices; cette méthode, à l'exclusion de toute autre, nous a permis d'éviter la phlébite chez

Tableau 1

Les facteurs étiologiques de 40 thromboses des troncs veineux profonds observés à la clinique obstétricale de Montpellier de 1946–1954

Varices	12	(30%)
Accouchements et suites physiologiques, circulation veineuse normale	9	(22,5%)
Césariennes suprasymphysaires	7	(17,5%)
Séquelles de phlébite	4	(10%)
Hémorragies de la délivrance	3	(7,5%)
Infections utéro-annexielles	2	(5%)
Déchirure du périnée	1	(2,5%)
Cardiopathie congénitale (maladie de Roger)	1	(2,5%)
Ankylose de la hanche par coxarthrie	1	(2,5%)

Quad. Clin. ostet. ginec. 7, 695 (1952). – *Maurizio, E.*, und *Malagamba, G.:* Atti I. Simposio s. problemi della coagulazione del sangue. Genova 1953 (im Druck). – *Maurizio, E.:* Clin. ostet. ginec. 31, 117 (1929). – *Merz, W. R.*, und *Christ, M. A.* Schweiz. med. Wschr. 82, 106 (1952). – *Runge, H.*, und *Hartert, I.:* Klin. Wschr. 1952, 385; 1953, 32.

Zusammenfassung. Die postoperative und postpartale antikoagulierende Prophylaxe in der Universitatsfrauenklinik Genua wird im einzelnen naher erklart. Zuerst werden die pathogenetischen Grundsatze kurz angefuhrt, die die Veranlassung zu den Maßnahmen zur Verhutung der Thrombose und der Lungenembolie gegeben haben: die Wirkung der Antikoagulantien ist besonders prophylaktisch. Dann werden die Klinik- und Laboratoriumsuntersuchungen zur richtigen Anwendung der antikoagulierenden Substanzen erortert. *Die thrombelastographische Kontrolle der Operierten und der Wochnerinnen ist vielleicht die beste Methode zur Verhütung der thromboembolischen Erkrankungen.* Die durch Heparin, Heparinoide, Tromexan, Marcoumar und Phenylindandion erhaltenen Resultate werden zum Schluß mitgeteilt, und zwar mit Bezug auf die Haufigkeit der Thromboembolien vor und nach dem Beginn der antikoagulierenden Prophylaxe. Diese Maßnahme ist, vom Standpunkt der gynakologischen Schule von Genua aus, die einzig wirklich wirksame, um die postoperativen und postpartalen thromboembolischen Komplikationen zu verhindern

Résumé. La prophylaxie anticoagulante postopératoire et post partum, comme elle est appliquée à la Clinique Obstétrique et Gynécologique de l'Université de Gênes, est illustrée

tances anticoagulantes a eu lieu surtout à titre prophylactique. Ensuite, on expose les critères cliniques et de laboratoire, suivis dans l'administration prophylactique des anticoagulants, le contrôle thromboélastographique des femmes opérées et des accouchées a été introduit récemment

Les résultats obtenus avec l'héparine et avec les héparinoïdes, le dicoumarol, les dicou-

emboliques du post-partum et post-opératoire

Summary. The anticoagulating postoperative and post partum prophylaxis, as it is applied in the Obstetrical and Gynæcological Clinic of the University of Genoa, has been illustrated in its peculiarities. In the beginning the author recollects the fundamental ideas of pathogenetic order, which have led to the adoption of these measures to prevent the appearance of thrombosis and of pulmonary embolisms, while he insists upon the fact that the action of the anticoagulants is prevailingly a prophylactic one.

Afterwards he exposes the clinical and laboratory judgments, which have been followed in the prophylactic administration of anticoagulants, judgments, which have been lately completed by the thrombelastographic control.

The author passes in review the results obtained with heparin and with heparinoids, dicumarol, dicumarinics, and phenylindandione. He compares the frequency of thromboembolisms before and after the adoption of anticoagulant prophylaxis. This measure seems to be the only efficacious one for the prevention of thromboembolic complications post partum and post operationem.

du membre supérieur par un processus d'endophlébite. Une cure de phénylindanedione ou d'ester éthylique de l'acide di-3-3'-(4-oxycoumarinyl) acétique sera entreprise dès l'arrêt de l'héparine et poursuivie pendant 8–10 jours, la malade étant levée; son action sur la coagulation est contrôlée par le temps de *Quick qui sera compris entre 30 et 50 sec. (témoins 12 sec)* et par le temps de Howell en présence d'une unité d'héparine (test de tolérance à l'héparine in vitro) qui sera compris entre 20 et 30 min. (témoin 12 min.), pendant toute la durée du traitement.

Un traitement anticoagulant destiné à prévenir une thrombose veineuse doit être mené de la même manière qu'un traitement anticoagulant motivé par une phlébite confirmée; il doit obéir aux mêmes règles. Si le traitement anticoagulant est commencé trop tard, c'est-à-dire après le 10e jour, si sa durée est inférieure à 12 jours, si les substances à action antivitaminique K_1 sont seules utilisées, ou encore si on prescrit des doses trop faibles d'héparine et de dérivés du dicoumarol, la thrombose risque de s'installer malgré la thérapeutique.

Quelle attitude adopter à la suite d'hémorragies de la délivrance ou après une césarienne pour placenta praevia ? Les hémorragies obstétricales et plus particulièrement celles qui sont dues à un placenta praevia prédisposent aux phlébites *Quick* (6) et *Hirschbœck* (5) font remarquer que l'anémie favorise la rétraction du caillot; *Ochsner* (8) insiste sur le fait que l'anémie entraîne une diminution du tonus cardiaque; de plus l'état de choc hémorragie est à l'origine d'une stase veineuse splanchnique et périphérique, qui est un facteur important de thrombose.

La correction immédiate, rapide et complète de l'hypovolémie consécutive aux hémorragies obstétricales, par administration de plasma ou de sang total, est un des moyens *d'éviter les thromboses veineuses puerpérales.*

L'emploi des anticoagulants est-il justifié après ces accouchements hémorragiques et à titre préventif ? On constate une hypercoagulabilité et une hyperfibrinémie au cours des 8 jours qui suivent une césarienne, ou un accouchement compliqué d'hémorragie de la délivrance; ces perturbations humorales ne s'accompagnent pas toujours de thrombose veineuse et elles ne peuvent pas faire poser l'indication d'un traitement anticoagulant. D'autre part, le danger d'hémorragie par traitement anticoagulant est plus grand chez ces malades qu'à la suite d'un accouchement normal.

C'est pourquoi nous avons adopté l'attitude suivante l'accouchée est attentivement surveillée; la mobilisation des membres inférieurs, bien que pénible et difficile, est entreprise dès le 2e jour.

L'héparinisation n'est mise en train que chez les accouchées qui présentent des signes cliniques précis de thrombose incipiens élévation thermique, douleur spontanée jambière ou talonnière, douleur provoquée par la pression de la masse musculaire du mollet.

L'administration des antibiotiques favorise-t-elle l'apparition des thromboses veineuses ? Nous ne le pensons pas. Nous sommes au contraire persuadés que la prescription systématique de pénicilline associée à la streptomycine, chaque fois qu'il existe un risque d'infection des cavités utérine ou amniotique, est une des causes de la diminution du nombre des phlébites septiques constaté depuis 10 ans

1 *Caderas de Kerleau, J., Cazal, P.,* et *Izarn, P.* Presse med 59, 1499 (1951). – 2 *Caderas de Kerleau, J.,* et *Izarn, P.* Sud méd. chir. 86, 2251 (1953). – 3. *Faure-Gilly, J* Rey, Lyon 1951. – 4. *Faure-Gilly, J , Borel-Milhet, M. F., Bruel, M ,* et *Garnier, M* J. Méd Lyon 32, 205 (1951). – 5. *Hirschboeck, J. S.* J. Lab. clin. Med. 33, 347 (1948). – 6. *Quick, A. J.* The Physiology and Pathology of Hemostasis. Kimpton, London – 7. *Levy-Solal, E., Badin, J.,* et *Choukroun, J.*. *Sem. Hôp. Paris 26, 1239 (1950).* – 8. *Ochsner, A* Surgery 17, 240 (1945) – 9. *Soulier, J. P ,* et *Le Bolloch, A G.* Rev. Hémat. 5, 148 (1950).

5 malades qui présentaient, au terme de leur grossesse, de volumineuses varices. Il est bien évident que la contention des varices par des bandes élastiques, le repos de 3 heures par jour en décubitus dorsal, les membres inférieurs étant surélevés, seront conseillés au cours des deux derniers mois de la grossesse.

Quelles sont les indications du traitement anticoagulant institué à titre de méthode prophylactique de la maladie thrombo-embolique dans les suites des couches ?

La proportion des phlébites obstétricales par rapport au nombre global d'accouchements est, à la clinique obstétricale de Montpellier, de $2^0/_{00}$; elle ne justifie pas la prescription systématique des anticoagulants à toutes les accouchées.

Les séquelles de phlébites constituent une indication majeure du traitement anticoagulant; 4 accouchées avaient présenté une thrombose veineuse avant leur grossesse, 3 à la suite d'accouchements antérieurs, 1 après une fracture du tibia, chez toutes les 4 on vit apparaître, malgré la mobilisation et le lever précoce, des signes de thrombose des veines tibiale postérieure et poplitée du côté malade, la sténose veineuse post-thrombotique est responsable de cette récidive. L'héparinisation doit dans ces cas être associée à la mobilisation, nous recherchons systématiquement les antécédents phlébitiques chez toute gestante.

L'ankylose de la hanche ou du genou est un obstacle à la mobilisation, nous avons vu survenir une thrombose totale de tout l'axe veineux du membre inférieur chez une accouchée qui présentait une ankylose de la hanche par coxarthrie à forme subluxante; nous avons été amenés à traiter une phlébite, survenue à la suite d'une intervention pour cataracte, chez une femme qui était atteinte d'ankylose du genou consécutive à une arthrite suppurée, dans de tels cas, la prophylaxie de la thrombose veineuse par les anticoagulants s'impose.

Faut-il prescrire un traitement anticoagulant en présence d'une phlébite des veines variqueuses, affection fréquente chez les accouchées ? Il faut distinguer les phlébites nodulaires localisées aux ampoules variqueuses, et volontiers migrantes, des thromboses ascendantes des veines saphènes interne et externe. Les premières guérissent le plus souvent spontanément à la faveur de la mobilisation, et d'une simple thérapeutique antiphlogistique. Les secondes, par contre, exposent les accouchées à une thrombose de la fémorale et aux embolies pulmonaires qui surviennent lorsque le caillot gagne le réseau profond par les veines perforantes, ou lorsqu'il franchit la crosse de la saphène interne. Un traitement anticoagulant est indiqué en présence de telles thromboses, afin d'interrompre l'extension du caillot; la ligature chirurgicale de la crosse de la saphène interne pourra être discutée, lorsqu'on constatera un volumineux caillot obstruant la saphène interne sur tout son trajet crural.

Enfin les cardiopathies, et plus spécialement les sténoses mitrales, présentées par des accouchées, pourront bénéficier d'un traitement anticoagulant en raison de la fréquence des infarctus pulmonaires et des phlébites des membres inférieurs dans les suites de couches chez de telles malades.

Quelles sont les modalités du traitement anticoagulant prescrit à titre préventif ? L'héparinisation est indispensable. Des thromboses veineuses peuvent apparaître au cours de cures par les dérivés du dicoumarol administrés à des doses qui entraînent un allongement convenable du temps de Quick et du temps de Howell en présence d'héparine (test de tolérance à l'héparine in vitro). L'héparinisation est mise en train le 6e jour qui suit l'accouchement et poursuivie pendant 5–7 jours; la technique de l'administration discontinue d'héparine par voie intraveineuse, à la dose de 50–75 mg par injection et au rythme d'une injection toutes les 4 heures, est la plus efficace et la moins dangereuse; la mesure avant chaque injection d'héparine du temps de coagulation en tube permettra de se mettre à l'abri d'une hyperhéparinémie; ainsi conduite, l'héparinisation n'entraîne pas d'hémorragie utérine. Il est difficile de continuer l'héparinisation au delà de 7 jours, en raison de l'oblitération des veines

La prophylaxie de la maladie thromboembolique avec les anticoagulants dans l'état puerpéral et ses répercussions sur le nourrisson

C. Blondet

Institut de clinique obstétricale et gynécologique de l'Université de Gênes (Italie)
Directeur: Prof. E. Maurizio

[1954], *Ferraro* et *Bella* [1954], *Cravarezza* et *Stura* [1954], *Malagamba* [1954]).

Cette physionomie particulière de la coagulabilité sanguine de l'accouchée peut être décelée surtout au moyen d'une sollicitation fonctionnelle de l'équilibre de la coagulation, tandis que la recherche analytique ne montre pas toujours des différences manifestes avec la norme.

Le but de cette modification de la coagulation est, selon toute probabilité, d'éviter ou de réduire, d'éventuels accidents hémorragiques du partum et du post-partum. L'organisme se défend contre l'hémorragie. Mais cette situation d'ordre défensif permet parfois l'apparition de processus thrombotiques.

C'est donc en agissant sur ce facteur qu'on pourra empêcher, ou du moins diminuer, ces complications.

La maladie thrombo-embolique devrait plutôt être prévenue que soignée. Lorsque le thrombus est déjà formé les chances de succès semblent passablement diminuées; et les traitements thérapeutiques utilisés habituellement, notamment la médication anticoagulante, nécessitent l'administration de fortes doses qui peuvent provoquer des réactions secondaires.

Il faut en outre rappeler que durant la médication anticoagulante la malade n'est pas toujours suffisamment protégée contre le danger d'embolie pulmonaire.

A la Clinique de Gênes, dans ces dernières années, on a largement utilisé la prophylaxie avec la médication anticoagulante (*Blondet* [1948], *Maurizio* et coll. [1953], *Bianchi* et *Malagamba* [1953])

Comme les opérées gynécologiques, certaines accouchées reçoivent de l'héparine, soit par voies intraveineuse ou intramusculaire, du thrombocid et des dicoumaroliques. Il s'agit particulièrement de malades qui ont eu un accouchement dystocique ou une césarienne, de malades avec varices ou avec des antécédents thrombotiques et de malades âgées de plus de 40 ans

Il est connu que ces accouchées sont plus exposées aux dangers de la maladie thrombo-embolique du post-partum et qu'alors la prophylaxie anticoagulante est indiquée. Depuis peu, cette prophylaxie est pratiquée sous contrôle thrombo-élastographique.

coagulantes Dans tous les cas traités, on n'a jamais constaté des complications de ce genre: les lochies des accouchées ne se modifient pas.

En second lieu. y a-t-il, chez l'accouchée, des réactions particulières aux médicaments anticoagulants?

Résumé. L'analyse de 40 cas (1946–1954) permet de dégager les quelques règles générales suivantes.

1. Mobilisation précoce, active et passive, après chaque accouchement.

2. Traitement anticoagulant (héparine et dérivés du dicoumarol) dès le 7e jour post partum et pendant 10–15 jours. Cela dans deux éventualités. a) séquelles de thrombose profonde; b) mobilité restreinte des jambes (affection de la hanche ou du genou).

3. Correction par la transfusion sanguine de l'hypovolémie et de l'anémie posthémorragique, caractérisées souvent par une hyperfibrinémie et une hypercoagulabilité, mise en évidence par le test de tolérance à l'héparine in vitro.

4. Emploi très large des antibiotiques (qui n'ont jamais paru favoriser une thrombose) lors d'infection utérine.

Summary. Analysis of 40 cases (1946–1954) enables the following general rules to be drawn up·

1. Early mobilization, active and passive, after each childbirth.

2. Anticoagulant treatment (with heparin and dicoumarol derivatives) for 10–15 days after the 7th post-partum day for the following two conditions a) sequelae of deep thrombosis; b) restricted mobility of the legs (hip or knee affection).

3. Treatment by means of blood transfusion of hypovolæmia and post-hæmorrhagic anæmia, which are often characterized by hyperfibrinæmia and hypercoagulability demonstrated by the heparin tolerance test in vitro.

4. Liberal use of antibiotics (which have never appeared to favor thrombosis) in uterine infection.

Zusammenfassung. Die Auswertung von 40 Fallen (1949–1954) gestattet, folgende allgemeine Regeln aufzustellen

1. Frühzeitige aktive und passive Bewegungstherapie nach jeder Geburt.

2. Behandlung mit Antikoagulantien (Heparin und Dicumarolderivate) wahrend 10–15 Tagen, angefangen vom 7 Tage post partum; dies in zwei Fallen: a) Folgen einer tiefen Thrombose, b) Bewegungseinschränkung der Beine (Affektionen der Hufte oder des Knies).

3. Bluttransfusion zur Wiederherstellung des Blutvolumens und der posthamorrhagischen Anamie, welche oft gekennzeichnet ist durch Hyperfibrinamie und eine gesteigerte Gerinnungstendenz, die durch den Heparintoleranztest in vitro nachgewiesen werden kann.

4. Reichliche Verwendung von Antibiotica (die eine Thrombose nie zu begunstigen scheinen) gegen Uterusinfektion

Discussion

R. Tournay, Paris (France) Les statistiques des auteurs indiquent les varices à l'origine d'un certain

paravant – les varices de leurs patients par des injections sclérosantes. Cette thérapeutique prophylactique s'est toujours révélée efficace.

Gazz. med. it. 1954 (sous presse). – *Merz, W. R.:* Thrombose und Lungenembolie. Benno Schwabe & Co., Bâle 1949; Die Behandlung der Thrombosen und Lungenembolien mit Antikoagulantien. Karger & Co., Bâle 1950; Communication personnelle. – *Merz, W. R.*, et *Christ, M. A.:* Schweiz. med. Wschr. 82, *196 (1952)*.

Résumé. Dans le cadre de la prophylaxie anticoagulante, telle qu'elle est exécutée à la Clinique Obstétricale et Gynécologique de l'Université de Gênes, on examine et discute l'administration des anticoagulants aux accouchées et les incidents hémorragiques survenant chez les nourrissons.

Summary. In connection with anticoagulant prophylaxis as practised at the Obstetrical and Gynæcological Clinic of the University of Genoa, the problem of administering anti-coagulants to women in childbirth, and the hæmorrhagic incidents which may result in the infant, was examined.

Discussion

R. Tournay, Paris (France): Concernant le traitement anticoagulant des femmes enceintes, je crois qu'il faut être prudent: j'ai publié naguère trois observations d'avortement dus, semblait-il, au dicoumarol. J'ai eu l'occasion également de constater deux morts de nourrissons par hémorragie méningée. étaient-elles dues au dicumarol préalablement utilisé? Il est difficile de l'affirmer avec certitude.

Je dois ajouter qu'il n'est pas venu à ma connaissance que l'heparine ait provoqué de semblables accidents.

La thrombose postopératoire précoce

D. Antonopoulos

Clinique gynécologique de l'Hôpital «Evangelismos», Athènes (Grèce) – Directeur Prof. D. Antonopoulos

sentaient pas un temps de prothrombine et un test de tolérance à l'héparine normaux.

Celles-ci ont été soumises pendant quelques jours à un traitement préopératoire aux anticoagulants, sous le contrôle rigoureux du laboratoire tous les 2–3 jours.

Parallèlement il était indispensable de renforcer la circulation de la malade par une hydratation adéquate ainsi que d'écarter toute cause d'infection par un traitement aux antibiotiques et d'exiger de la future opérée de se lever et de marcher quelques heures par jour.

Un nombre restreint de 800 malades examinées présentaient un taux de prothrombine élevé (105–130%) et un test de tolérance à l'héparine indiquant aussi une hypercoagulabilité indiscutable.

Le traitement anticoagulant préopératoire de ces malades (75–225 mg de tromexan par jour), sous le contrôle du laboratoire tous les 2 à 3 jours, a toujours réussi à prolonger le

Nous avons largement expérimenté l'héparine, le thrombocid et le marcoumar dans l'état puerpéral. Nous avons constaté que les réactions des malades à ces médicaments, en relation au prolongement selon les temps de coagulation, d'antithrombine, de thromboplastine, sont environ les mêmes que celles des malades opérées. Au contraire, en comparaison avec les sujets normaux en dehors de la grossesse, il y a une sensibilité moindre, c'est pourquoi il faut des doses plus fortes pour obtenir les mêmes résultats. Au contraire, nous n'avons pas remarqué cette résistance considérable des accouchées comme l'ont récemment signalé certains auteurs (*Bircher* [1954]).

Le problème des dosages est directement lié à ce qui vient d'être exposé. Le dosage soit de l'héparine et de ses dérivés, soit des dicoumariniques est égal à celui adopté par nous chez les malades gynécologiques opérées (*Malagamba* et *Feraboli* [1953])

Une des questions les plus importantes concerne le passage des substances anticoagulantes dans le lait avec une action secondaire sur le nourrisson Le nouveau-né a déjà, à la naissance, une hypocoagulabilité que dès 1929 *Maurizio* a nommé «pseudohémophilie des nouveau-nés». Cette hypocoagulabilité du nouveau-né, attribuée autrefois exclusivement à l'abaissement de la prothrombine, est due aussi à la diminution du «facteur VII» (*Loeliger* et *Koller* [1952]).

Quant à l'héparine et à ses dérivés, il semble qu'ils ne passent pas dans le lait (*Merz* [communication personnelle]). Il est connu au contraire que les dérivés dicoumariniques passent dans le lait et augmentent l'état physiologique d'hypocoagulabilité du nouveau-né (*Merz* et *Christ* [1952]).

Ces derniers 18 mois, nous avons largement expérimenté un nouveau dicoumarolique. la 3-(1'-phényl-propyl)-4-hydroxycoumarine ou «marcoumar». Ce dicoumarolique a été administré à 15 accouchées de la 2e à la 7e journée, à raison de 15–18 mg le 1er jour, de 6–9 mg le 2e jour et de 3 mg les jours suivants, selon la prolongation du temps de thromboplastine.

Dans ces cas on a déterminé, outre le contrôle journalier de thromboplastine chez les mères, aussi l'indice de prothrombine chez les nourrissons avec la microméthode de *Fiechter*.

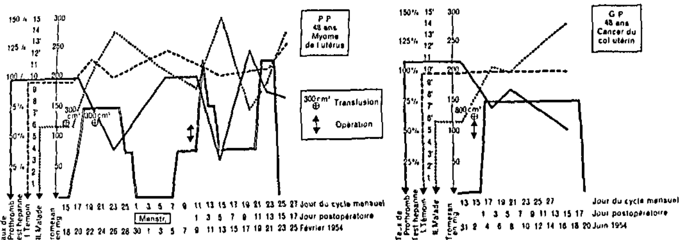
Selon les résultats obtenus, on a constaté une parfaite superposition des courbes des nourrissons des accouchées soumises à la prophylaxie anticoagulante avec les courbes des nourrissons des accouchées, qui n'ont pas eu ce traitement. Notons aussi l'absence de manifestation hémorragique chez les nouveau-nés examinés. De cette constatation découle l'inutilité d'administrer, à titre prophylactique, de la vitamine K_1 à ces nourrissons

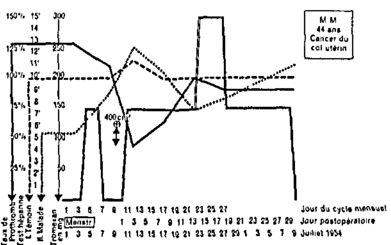
Par l'adoption de la prophylaxie avec la médication anticoagulante dans l'état puerpéral, nous n'avons jamais constaté de complications sur les nouveau-nés.

Un cas pourtant est à mentionner un nourrisson meurt le 6e jour et l'autopsie permet seulement de constater une congestion des glandes surrénales Nous pensons que la substance anticoagulante n'a pas été la cause de la mort du nourrisson

Selon notre expérience, il semble donc qu'à côté de l'héparine, le marcoumar peut être employé sans aucun danger ni pour la mère ni pour le nourrisson si l'on respecte les doses que nous avons utilisées.

Bianchi, M., et *Malagamba, G.* Atti Congr. naz. Ostet. Ginec., Roma 1953 – *Bircher, J.* Gynaecologia (Basel) 4, 210 (1954). – *Blondel, C* Folia gynaec. (Pavia) 3, 265 (1948) – *Cravarezza, F.* et *Stura, L.* Minerva ginec. (Torino) (sous presse). – *Feraboli, M*, et *Franceschelli, A.* Minerva ginec. (Torino) (sous presse). – *Ferraro, C.* et *Bella, U.* Minerva ginec. (Torino) (sous presse). – *Loeliger, A.*, et *Koller, F.*. Acta haemat. (Basel) 3, 157 (1952). – *Malagamba, G.*, et *Feraboli, M*: Minerva med. (Torino) 95, 1631 (1953). – *Malagamba, G.* Zbl. Gynäk. 12, 464 (1954). – *Malagamba, G.*, et *Giacca, S* Quad. Clin. ostet. ginec. 2, 695 (1952). – *Maurizio, E.* Clin. ostet ginec. 31, 117 (1929). – *Maurizio, E.* et coll.: Relaz. I. Simposio Probl. coagulazione del sangue, Gênes 1953 (sous presse). – *Maurizio, E.*.





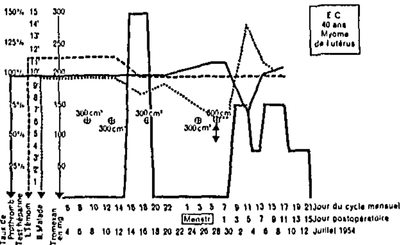


Fig. 1. Diagrammes de 4 cas opérés et traités par le tromexan.

temps de coagulation du sang et à abaisser le taux de prothrombine jusqu'aux limites normales et a permis ainsi d'entreprendre l'opération sous de bonnes augures.

Le traitement aux anticoagulants, dont la dose varie pour chaque malade, était interrompu pendant la menstruation ainsi que pendant 72 heures après l'opération. Pendant les 72 heures qui suivent l'intervention, il existe un stade d'autohéparinisation d'origine traumatique, qui maintient l'équilibre de la coagulabilité du sang (v. fig. 1, cas E. C.).

Ainsi le traitement anticoagulant était toujours recommencé à partir du 4e jour postopératoire et prolongé jusqu'au 20e jour, sous le contrôle continu du laboratoire.

Nous n'avons observé aucune complication provoquée par l'anticoagulant et due à une hypocoagulabilité ou à une altération des capillaires, c'est-à-dire une hémorragie de la plaie opératoire, de la cavité utérine, de la muqueuse du tube digestif ou une hématurie microscopique.

Dans le cas d'anémie posthémorragique de la malade à opérer, cas exigeant une ou plusieurs transfusions de sang avant l'intervention, nous avons remarqué après la transfusion chez la malade, présentant une hypercoagulabilité sanguine, une brusque perturbation des données du laboratoire· augmentation du taux de prothrombine de 10–30% ainsi que diminution du temps du test de tolérance à l'héparine, cela malgré la dose quotidienne de l'anticoagulant, qui suffisait les jours précédents à maintenir les valeurs ci-dessus dans des limites normales.

Cette perturbation peut être expliquée par l'entrée brusque dans la circulation de

[illegible]

les 48 heures qui suivent une transfusion de sang.

Quand la transfusion de sang est faite pendant l'opération, trois facteurs agissent l'u[illegible] contre l'autre sur la quantité de prothrombine

1. La quantité de prothrombine contenue dans le sang injecté remplace la petite do[illegible] perdue par suite de l'hémorragie opératoire et augmente en général le taux de prothrombi[illegible] du sang

2. L'intoxication postopératoire du foie diminue la production de la prothrombine pe[illegible] dant 48–72 heures après l'opération.

3. L'autohéparinisation de l'organisme due au choc opératoire affaiblit l'action de l[illegible] prothrombine pendant les 48–72 heures suivant l'opération

Quand le facteur 1 est compensé par les facteurs 2 et 3, on constate que les valeurs d[illegible] laboratoire de la veille de l'opération ne changent pas à cause de l'intervention et so[illegible] presque les mêmes le 4e jour après l'opération (v. fig. 1, cas E. C).

Nous vous présentons ci-après (fig. 1) les diagrammes de 4 cas, très démonstratifs d'hype[illegible] coagulabilité préopératoire qui, opérés par nous, ont été traités avant et après l'opératio[illegible] par l'anticoagulant, sans complication postopératoire.

Dans ces cas, nous n'avons pas attribué d'importance à la coagulabilité du sang penda[illegible] les trois premiers jours de la menstruation, ainsi que pendant les 48 heures après une trans[illegible] fusion et 72 heures après l'opération Comme préparation anticoagulante administrée pa[illegible] voie buccale nous avons employé le tromexan de J. R. Geigy S A., Bâle.

Observation I.

bites Mme P. P

[illegible] thrombose étendue de la saphène du membre inférieur droit à partir du 13[illegible]

noyaux myomateux;

tromexan à la dose de 150 mg par jour et de se soumettre au contrôle de laboratoire tous les 3 jours jusqu'à la stabilisation de la coagulabilité.

Le contrôle de laboratoire fait le 30e jour postopératoire, montrant des valeurs presque normales, on interrompt tout traitement anticoagulant

Cette malade doit être considérée comme ayant été exposée à un danger de thrombose postopératoire, qui fut évité par notre traitement aux anticoagulants.

Observation 4. Mme C. E., 38 ans, mariée, nullipare Femme obèse, anémiée, présentant un myome dans la cavité de l'utérus, sous-muqueux, à pédicule fundique, de dimension d'un œuf d'oie, en nécrobiose, accompagné d'un écoulement sanguinolant fétide par le col dilaté de l'utérus.

Sur le diagramme on voit que depuis 22 jours avant l'opération le taux de prothrombine se trouvait

[illegible]

transfusion d'une quantité totale de 600 cm³ de sang furent faites de suite.

Après cette grande quantité de sang (1200 cm³) transfusée avant l'opération dans un délai de 20 jours et par conséquent l'introduction dans la circulation de la malade d'une quantité énorme de prothrombine, le taux de prothrombine a été retenu presqu'au même niveau (100%), mais le test de tolérance à l'héparine a montré une hypercoagulabilité (témoin 10 min , malade 9 min 15 sec ; examen à la veille de la menstruation).

Cette augmentation de la coagulabilité peut être attribuée aux transfusions répétées, à la menstruation, mais en plus à la suspension du traitement au tromexan depuis 9 jours à cause de la crainte d'une hémorragie du myome sous-muqueux pendant les règles

Hystérectomie abdominale subtotale et ablation des annexes.

Durant l'opération, une transfusion de 600 cm³ de sang conservé a été faite, qui a sûrement beaucoup surpassé la quantité de sang perdue, choc opératoire peu important, fonction du foie probablement pas sérieusement influencée

48 heures après l'intervention, le contrôle du laboratoire donne exactement les mêmes valeurs du taux de prothrombine et du test de tolérance à l'héparine que celles du jour de l'opération.

opératoire.

A partir du 3e jour après l'opération on recommence le traitement à la dose quotidienne de 150 mg

Le contrôle 24 heures après la dernière prise de tromexan a constaté un niveau de prothrombine et un test de tolerance à l'héparine presque normaux (prothrombine 100%, test de tolérance à l'héparine témoin 10 min , malade 10 min. 30 sec).

On a continué la dose de 150 mg de tromexan par jour pendant 4 jours, le contrôle après ce traitement a montré des valeurs normales On interrompit immédiatement tout traitement anticoagulant.

Conclusions

a) Nous considérons que l'examen de la coagulabilité du sang par le temps de Quick, le taux de prothrombine et surtout par le test de tolérance à l'héparine permet un bon dépistage de la diathèse thrombosante du sang, les examens seront faits quelques jours avant l'opération et jusqu'au 20e jour postopératoire.

Lorsque le test de tolérance à l'héparine de la malade est de 6–9 min. tandis que celui du témoin est de 10–11 min. avec un taux de prothrombine élevé (110–130%), *nous avons*

jour postopératoire. Traitement · immobilisation, pénicilline, héparine et dicoumarol (la fièvre s'abaisse à partir du 25e jour, la malade garde le lit pendant 45 jours).

La malade commence, quelques mois plus tard, à souffrir de ménorragies et de dysménorrhée intense que ne calme aucun médicament.

Six ans après la myomectomie la malade entre dans notre clinique (janvier 1954). Elle présente un myome bosselé du corps de l'utérus, de dimensions d'une tête de fœtus, peu mobile à cause d'adhérences à la paroi gauche du petit bassin, les annexes ne sont pas palpables.

Ayant en vue les deux thromboses précédentes nous déconseillons à la malade l'opération radicale et nous proposons la castration par rayons X. Elle insiste pour se faire opérer, malgré les dangers d'une nouvelle thrombose, et subit une hystérectomie subtotale et une ablation des annexes altérées.

Sur le diagramme (v. fig. 1), on voit la courbe du taux de prothrombine ainsi que les courbes du test de tolérance à l'héparine de la malade et celle du témoin La quantité de tromexan donnée avant et après l'opération est représentée par une ligne double

On constate que 2 jours avant la menstruation, après un traitement anticoagulant, le taux de prothrombine et le test de tolérance à l'héparine ont des valeurs meilleures, le traitement au tromexan est suspendu

La menstruation qui a duré 6 jours fut peu abondante mais accompagnée de dysmenorrhée atroce, elle a influencé les valeurs précédantes

Le 1er jour après l'opération, le traitement au tromexan ayant été repris après la fin de la menstruation et se continuant même jusqu'au jour de l'opération à de petites doses, les valeurs du taux de prothrombine et du test de tolérance à l'héparine montrent une hypercoagulabilité. La dose augmentée du tromexan redresse de nouveau les valeurs au-dessus du niveau normal

Observation 2. Mme G P., 48 ans, mariée, 3 accouchements. Femme adipeuse présentant un cancer

l'héparine indiquant une hypercoagulabilité (témoin 10 min., malade 6 min.), nous n'avons pas pu donner d'anticoagulant avant l'opération à cause de la crainte d'une hémorragie du cancer du col. La malade a subi une hystérectomie vagino-abdominale élargie d'après Wertheim.

Nous avons commencé à donner du tromexan à partir du 3e jour après l'opération.

Sur le diagramme, on peut voir l'influence du tromexan, administré jusqu'au 17e jour après l'opération, et la modification du taux de prothrombine et du test de tolerance à l'héparine.

Observation 3 Mme M. M , 44 ans, mariée, 6 accouchements. Femme maigre, présentant un cancer ulcéré du col de l'utérus, de type pavimenteux, sans infiltration du paramètre

Sur le diagramme (v fig 1), on peut voir que 7 jours avant l'opération le taux de prothrombine était très élevé (130%) et le test de tolérance à l'héparine montrait une hypercoagulabilité du sang très marquée (témoin 10 min , malade 5 min. 30 sec)

Après un traitement au tromexan pendant 3 jours, à la dose quotidienne de 150 mg, l'influence de l'anticoagulant employé sur le taux de prothrombine et le test de tolérance à l'héparine est remarquable (taux de prothrombine 110%, test de tolerance à l'héparine témoin 10 min , malade 8 min 45 sec).

Le traitement au tromexan fut alors interrompu et le lendemain nous procédions à l'opération hystérectomie vagino-abdominale élargie d'après Wertheim.

Durant l'opération une transfusion de 400 cm³ de sang conservé a ete faite qui a suffisamment surpassé la quantité de sang perdu, choc opératoire peu important

On répéta le traitement au tromexan à partir du 3e jour après l'opération à cause de l'hypercoagulabilité déjà constatée la veille de l'opération.

L'influence de l'anticoagulant administré sur le taux de prothrombine et sur le test de tolérance à l'héparine pendant les 24 heures suivantes se voit bien par les deux courbes correspondantes.

Le 13e jour après l'opération d'après le contrôle du laboratoire, la dose de tromexan (150 mg) paraissait insuffisante parce que le taux de prothrombine était remonté à 100% et le test de tolérance à

Nous conseillâmes donc à notre malade lors de son départ de l'hôpital de continuer à prendre du

3. During the first 3 postoperat...
of th... of arterial pressure requires it.
4. ... of upper and lower limbs performed by ...
patie...
5. ...
third postoperative day onwards, ...
raised on a support.

Zusammenfassung. Zur Prophylaxe der Beckenthrombose in der ersten Woche nach einer Operation wurden bei einigen von uns operierten Patientinnen folgende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen:

1. Prothrombinbestimmung nach Quick ...
und je ... Tag postoperativ bis zum 20. Tag ...
spiege... bei täglicher Kontrolle der ...
Hepar...
2. ...
oder ...
den ...
Thro...
3. ...
in der Art des Sympatols, wenn ...
4. Atemübungen und aktive Arm- und Beingymnastik ...
Station.
5. Aufstehen der Frischoperierten nach Anlegen von Leibbinden für einige Minuten vom 3. postoperativen Tag an. Nach einigen Schritten soll sich die Patientin ausgestreckt auf ein Bett mit erhöhtem Fußende legen

Thromboseprophylaxe mit Marcoumar
Der Einfluss von Vitamin K_1 peroral und intravenös auf die Hypoprothrombinämie

(Ausstellung)

O. Kaeser, P. Kaufmann und J. Bircher
Frauenklinik St. Gallen – Chefarzt PD Dr. O. Kaeser

I. Thromboseprophylaxe mit Marcoumar

Medikamentöse Thromboseprophylaxe mit Marcoumar bei 672 geburtshilflich-gynäkologischen Patienten vom 1. Dezember 1952 bis 15. April 1954 (neben der üblichen Gymnastik, Frühaufstehen usw.). Auswahl der Patienten nach klinischen Gesichtspunkten.

Beginn der Therapie im allgemeinen 2.–3. Tag post operationem bzw. 1.–3. Tag post partum.

Dosierung des Marcoumar: 15 mg (5 Tabl.) am 1. Tag
6–9 mg (2–3 Tabl.) am 2. Tag
0–6 mg (0–2 Tabl.) als Erhaltungsdosis.

constaté que par un traitement anticoagulant de 75–225 mg de tromexan par jour pendant 3–5 jours, parallèlement à un renforcement de la circulation générale, la coagulabilité du sang de la malade se rétablit et l'opération peut être entreprise dans des conditions normales sans grande crainte de complications thrombotiques

Dans les cas où l'on n'a pas pu empêcher, à cause d'un traitement prophylactique défectueux, l'éclosion d'une thrombose postopératoire, on doit, aussitôt que les symptômes apparaissent, commencer un traitement à l'héparine qui a une action anticoagulante plus rapide que le tromexan et continuer les jours suivants le traitement au tromexan seul.

Ces faits sont d'ailleurs dûment constatés et bien connus.

b) La réplétion des vaisseaux sanguins pendant et après l'opération par des injections intraveineuses de sérum ou de sang doit être faite par ponction d'une veine du pli du coude. La mise à nu de la veine saphène prémalléolaire, voie qui paraît très commode pour l'opérateur gynécologue, travaillant en plan incliné de Trendelenburg, doit être catégoriquement évitée, parce qu'elle prédispose d'après notre expérience, à une phlébite occulte, ascendante vers le plexus veineux du petit bassin de la femme et facilite ainsi l'apparition d'une thrombose postopérative.

Résumé. Pour la prophylaxie de la thrombose apparaissant pendant la première semaine postopératoire et intéressant les veines du petit bassin nous avons pris avant et après l'opération les mesures suivantes·

1. Examen du taux de prothrombine d'après la méthode de Quick, en commençant deux jours avant l'opération et en continuant tous les deux jours jusqu'au 20e jour postopératoire. Dès que le taux de prothrombine montre une augmentation, nous administrons du tromexan sous contrôle quotidien du laboratoire par les méthodes de Quick et du test de tolérance à l'héparine

2. Réplétion des vaisseaux sanguins pendant l'opération par injection intraveineuse continue de sérum ou de sang. Celle-ci doit être exclusivement pratiquée par la veine du pli du coude pour les opérations du petit bassin.

La dissection de la veine saphène prémalléolaire, source de thrombose postopératoire, doit être formellement évitée pour l'injection intraveineuse.

3. Pendant les 3 premiers jours postopératoires, injections d'extrait surrénal synthétique du type sympatol, si la pression artérielle le demande

4. Respiration rythmée et mouvements des membres supérieurs et inférieurs exercés par la malade, dès qu'elle est dans son lit.

5. Lever de l'opérée, bien bandée à l'abdomen, pour quelques minutes, à partir du 3e jour postopératoire; après avoir fait quelques pas, elle doit s'allonger sur le lit, les pieds relevés par un support.

Summary. In the prophylaxis of thrombosis appearing during the first postoperative week and involving the veins of the small pelvis, we carried out the following measures before and after operation in some patients operated by us.

1. Examination of the prothrombin level by the Quick method, commencing two days before operation and continuing every alternate day till 20th postoperative day. As soon as the prothrombin level rises we administer tromexan under daily laboratory control by the Quick method and the heparin test.

costs in intravenous injection.

Dosierung: 15 mg am 1., 6–9 mg am 2., 0–6 mg an den folgenden Tagen. Vor und jeden [illegible] Prothrombinzeit nach Quick-Fiechter [illegible] [illegible]s, die Zahl der Thromboembolien von 3,81% auf 0,98% herabzusetzen. Dieses Resultat ist noch nicht optimal, vor allem deshalb, weil die Prophylaxe anfanglich nur bei einem kleinen Prozentsatz der Falle durchgefuhrt wurde.

Todliche Embolien kamen in der Beobachtungszeit nicht vor. Die Zahl der Versager betrug 5 auf 672 (0,74%). Blutungen wurden bei 15 Fällen (2,2%) beobachtet.

Drei Kurven zeigen die Wirkung von Marcoumar auf die Prothrombinzeit und den Heparintoleranztest, zwei weitere den Einfluß verschiedener Dosen Vitamin K_1 peroral und intravenös auf die Hypoprothrombinamie.

Résumé. Du 1er décembre 1952 au 15 avril 1954, on a institué dans notre service obstétrical et gynécologique, en plus de la physiothérapie classique habituelle, un traitement prophylactique de la thrombose par le marcoumar chez 672 accouchées ou opérées (19,1% des femmes hospitalisées). Pour le choix de ces cas, on s'est basé sur des critères cliniques.

Posologie: 15 mg le 1er jour, 6–9 mg le 2e jour, 0,6 mg les jours suivants. Avant le début du traitement, puis tous les 2–3 jours, on a fait la détermination du temps de prothrombine selon Quick-Fiechter et celle du temps de coagulation selon Soulier-Sigg.

Cette prophylaxie médicamenteuse a permis de réduire le taux des embolies dues à un caillot de 3,81% à 0,98%. Ce dernier chiffre ne représente pas encore le résultat optimum, notamment du fait qu'au début, cette prophylaxie n'a été appliquée que dans un faible pourcentage des cas. Pendant la période d'observation, il ne s'est produit aucune embolie mortelle. Le nombre des échecs fut de 5 sur 672 (0,74%). Il y eut des hémorragies dans 15 cas (2,2%).

Trois courbes montrent l'action du marcoumar sur le temps de prothrombine, ainsi que dans le test de la tolérance à l'héparine, et deux autres courbes exposent l'influence de différentes doses de vitamine K_1 par voies buccale et intraveineuse sur l'hypoprothrombinémie.

Summary. From December 1st, 1952, to April 15th, 1954, 672 patients in our gynæcological and obstetrical clinic (19 1% of all hospitalized women) were given post partum or postoperative therapy with marcoumar, in addition to the usual physiotherapy, in an effort to prevent thrombosis. The cases were selected in accordance with clinical findings.

Dosage· 15 mg on the first day, 6–9 mg on the second day, and 0–6 mg on the subsequent days. Prior to treatment and every second to third day after, the prothrombin time (Quick-Fiechter) and the coagulation time (Soulier-Sigg) were measured.

With this treatment, we succeeded in reducing the incidence of thromboembolism from 3 81% to 0.98%. This result, however, still does not represent the best obtainable, more particularly since prophylaxis was instituted, to begin with, in only a small percentage of cases.

There was not fatal case of embolism during the period of observation The number of failures was 5 out of 672 (0.74%). Hæmorrhages were observed in 15 cases (2 2%).

Three curves show the effect of marcoumar on the prothrombin time and the heparin tolerance test, two others the influence of various peroral and intravenous doses of vitamin K_1 on the hypoprothrombinæmia.

II. Vitamin-K_1-Wirkung

Vitamin K_1 wurde verabreicht, wenn:

1. Blutungen auftraten,
2. der Quick-Wert unter 20% fiel bzw. der Heparintoleranztest stark verlängert war;
3. der Quick-Wert bei der Entlassung weniger als 50% betrug.

Abb. 4 und 5 zeigen die Wirkung verschiedener Dosen von Vitamin K_1 peroral bzw intravenös verabreicht. Die raschere Wirkung bei intravenoser Verabreichung ist deutlich sichtbar.

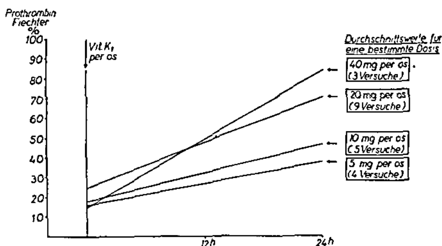


Abb 4. Einfluß von Vitamin K_1 per os (5, 10, 20 und 40 mg) auf die Hypoprothrombinämie.

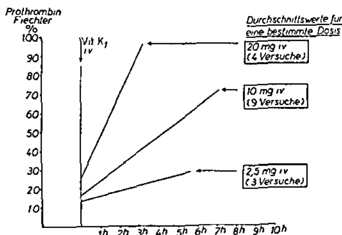


Abb. 5. Einfluß von Vitamin K_1 intravenos (2,5, 10 und 20 mg) auf die Hypoprothrombinämie.

Zusammenfassung. Vom 1. Dezember 1952 bis 15. April 1954 wurde bei 672 geburtshilflich-gynakologischen Patientinnen, d. h. 19,1% aller Eintritte, neben der bisher ublichen physikalischen Behandlung postpartal oder postoperativ eine Thromboseprophylaxe mit Marcoumar durchgefuhrt. Die Auswahl der Falle erfolgte nach klinischen Gesichtspunkten.

Zu 3. – Das Auftreten von Übelkeit und Brechreiz nach peroraler Verabreichung von Dicumarol ist selten. Die Fortführung einer wirksamen Embolieprophylaxe ist in diesen Fällen durch die Möglichkeit einer rectalen Applikation von Dicumarol oder durch i.v. Injektionen von Thrombodym gesichert.

Vorübergehend haben wir bei 435 Patienten an Stelle des reinen Dicumarols *Marcumar*, ein Cumarinderivat, angewendet. Nach unseren klinischen Erfahrungen ist die Kapillartoxizität dieses Derivates wesentlich höher als die des reinen Dicumarols, was im Anschluß an größere operative Eingriffe besonders deutlich zum Ausdruck kommt (Abb. 2).

Die Hirudoidsalbe hat sich für die prophylaktische und therapeutische Behandlung von postoperativen Thrombosen und Embolien als nutzlos erwiesen, da sie das Gerinnungs*geschehen nicht zu beeinflussen* vermag.

Ergänzend seien einige tierexperimentelle Ergebnisse erwähnt. Verabreicht man Kaninchen toxische Dosen von Dicumarol, Heparin, Heparinoiden oder Salzen seltener Erden, so finden sich nach mehreren Tagen bei einem Teil der Tiere tödliche Blutungen, die an gleichbleibenden Prädilektionsstellen auftreten.

In erster Linie ist das Mediastinum betroffen mit Ausbildung eines Hämatothorax, verbunden mit *Blutungen in den Intercostalräumen* (Abb. 1). *Die zweithäufigste Prädilektions*stelle der Blutungen ist der Magen. Die Blutung beginnt präpylorisch und bleibt auf das Antrum beschränkt Sie breitet sich proximal entlang der Magenstraße bis auf die Umgebung der Cardia und distal bis in den obersten, durch das Omentum minus fixierten Duodenalabschnitt aus. Auch bei stärksten Magenblutungen werden Fundus und Corpus davon nicht betroffen (Abb. 1). Es folgen der Häufigkeit nach Darmblutungen, die stets nur am Dickdarm zu finden sind, Blutungen in die Subcutis an den Aufliegestellen und selten Lungenblutungen.

Sämtliche Prädilektionsstellen sind gekennzeichnet durch eine vermehrte mechanische Beanspruchung des Gewebes, z. B durch das Anstoßen des pulsierenden Herzens an die vordere Brustwand und die damit bei Tieren verbundene Kompression des Mediastinums.



Abb 1. Blutungen bei Kaninchen nach Verabreichung toxischer Dosen von Antikoagulantien an Stellen erhöhter mechanischer Beanspruchung (Mediastinum, Intercostalräume und Magen im Bereich der stärksten Peristaltik).

Klinische und experimentelle Erfahrungen nach fünfjähriger Thromboembolieprophylaxe an der chirurgischen Universitätsklinik München

W. Hartenbach

Chirurgische Universitätsklinik München (Deutschland) – Direktor Prof. E. K. Frey

Bis 1. Juli 1954 wurden an unserer Klinik 6913 Patienten prophylaktisch zur Verhütung postoperativer Thrombosen und Embolien behandelt. Die Prophylaxe wurde seit 1. März 1951 generell durchgeführt und dazu bis Januar 1954 fast durchwegs das reine Dicumarolpräparat «Dicuman»[1] verwendet.

Die Vorteile des Dicumarols gegenüber Heparin, Heparinoiden und den Salzen der seltenen Erden sehen wir neben seiner peroralen und rectalen Applikationsart auch in der Möglichkeit einer langdauernden Verabreichung über Wochen und Monate sowie in seiner Wirtschaftlichkeit.

Die Nachteile des Dicumarols liegen bekanntlich

1. in der relativ langen Latenzzeit,
2. in der Erhöhung der Kapillarfragilität und der Kapillarpermeabilität und
3. in dem – wenn auch seltenen – Auftreten von Übelkeit und Brechreiz bei magenempfindlichen Patienten.

Zu 1. – Um die Latenzzeit von ca. 36 Stunden zu überbrücken, haben wir bis zum vollen Einsetzen des Dicumaroleffektes ein sofort wirkendes Anticoagulans eingeschaltet. Dazu erschien uns nach eingehender tierexperimenteller Überprüfung Thrombodym, ein Salz der seltenen Erden, besonders geeignet, dessen Antiprothrombinwirkung durch *Vincke* und *Dyckerhoff* einwandfrei nachgewiesen war.

Nach unseren klinischen und experimentellen Untersuchungen führt Thrombodym zu einer raschen Inaktivierung des Prothrombins und bereits innerhalb einer Viertelstunde zu einem deutlichen Abfall des Prothrombinindex, der seinen Tiefpunkt nach 9 Stunden erreicht hat und nach ca. 18–20 Stunden zu seinem Ausgangswert zurückkehrt.

Diese Kombinationsbehandlung von Dicumarol mit Thrombodym[2] hat sich an unserer Klinik an bisher 532 Patienten sehr bewährt. Zu beachten ist, daß bei gleichzeitiger Anwendung von Thrombodym der gerinnungshemmende Effekt erheblich gesteigert wird, so daß eine Herabsetzung der Anfangsdosis von 200 mg Dicumarol auf die Hälfte erforderlich ist.

Zu 2. – Die Kapillarschädigung versuchten wir, wie schon wiederholt mitgeteilt, durch Rutin zu beeinflussen. Wir verabreichten Rutin im Verhältnis 1 : 1 und bei Vorliegen einer primären Gefäßschädigung zusätzlich 100 mg Rutin i.v. in den ersten 3 Tagen. Die kapillarschädigende Wirkung von Dicumarol konnte dadurch nachweislich herabgesetzt werden, so daß wir lediglich chronisch eitrige Prozesse mit beginnender oder ausgebildeter Amyloidose sowie schwere Nieren- und Leberschädigungen als Kontraindikationen ansahen.

In der Behandlung auftretender Dicumarol- oder Thrombodymblutungen hat sich neben Bluttransfusionen Vitamin K_1 als das Mittel der Wahl erwiesen. Die Maximaldosis liegt unseres Erachtens – auch in Fällen mit lebensbedrohlicher Blutung – bei 15 mg K_1 (15 Tropfen Konakion am 1. Tag). Eine Steigerung der Dosierung darüber hinaus kann innerhalb von 24 Stunden die Bildung ausgedehnter Thromben und das Auftreten tödlicher Embolien auslösen, wodurch wir 2 Patienten verloren haben.

[1] Hersteller: C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim-Waldhof.
[2] Hersteller: Auergesellschaft AG., Berlin.

Tödliche Embolien

Ohne Behandlung:	Thoraxabteilung	2,33%
	Allgemeinabteilung	1,33%
Mit Dicumarol.	Thoraxabteilung	0,10%
	Allgemeinabteilung	0,23%
Mit Dicumarol und Thrombodym		0,18%
Mit Marcumar		0,68%

Nicht tödliche Embolien

Ohne Behandlung:	Thoraxabteilung	1,00%
	Allgemeinabteilung	0,66%
Mit Dicumarol.	Thoraxabteilung	0,15%
	Allgemeinabteilung	0,11%
Mit Dicumarol und Thrombodym		0,18%
Mit Marcumar		0,58%

Thrombosen

Ohne Behandlung	Thoraxabteilung	5,00%
	Allgemeinabteilung	4,66%
Mit Dicumarol.	Thoraxabteilung	0,25%
	Allgemeinabteilung	0,37%
Mit Dicumarol und Thrombodym		0,37%
Mit Marcumar		0,28%

Abb. 3. Rückgang der Embolien und Thrombosen nach Einführung der generellen Emboleprophylaxe.

Zusammenfassung. Die Thromboemboleprophylaxe wurde an der chirurgischen Universitätsklinik München an rund 7000 Patienten fast durchwegs mit dem reinen Dicumarolpräparat Dicuman durchgeführt. Die Behandlung beginnt am Tage der Operation unter Verwendung von Dicumansuppositorien bis zur Möglichkeit der peroralen Applikation. Die Latenzzeit läßt sich durch eine einmalige i. v. Injektion von 250 mg Thrombodym am Tage nach der Operation wirksam überbrücken. Thrombodym, ein Salz der seltenen Erden, führt bei guter Verträglichkeit zur sofortigen Inaktivierung des Prothrombins und zu einer Steigerung des gerinnungshemmenden Effektes. Die Kombination mit Rutin vermindert die Kapillartoxizität von Dicumarol. Auftretende Blutungen können mit Vitamin K_1 und Bluttransfusionen sicher beherrscht werden. Blutungen treten, wie im Tierexperiment nachweisbar, an den Stellen vermehrter mechanischer Beanspruchung auf. Operationen im Magen- und Dickdarmbereich sowie transthorakale Eingriffe erfordern daher besondere Vorsicht. Das reine Dicumarol zeigte sich weniger toxisch als das Derivat Marcumar. Die Hirudoidsalbe hat auf das Gerinnungsgeschehen keinen Einfluß. Postoperative Thrombosen und Embolien treten seit Einführung der Prophylaxe an unserer Klinik nur noch vereinzelt auf.

... suppositoires au dicuman jusqu'à ce que l'administration per os soit possible. Pour franchir le temps de latence, on fera une injection intraveineuse de 250 mg de thrombodym le jour après l'opération. Thrombodym ... st facilement assimilable et ... t anticoagulant. La combi- ... Les hémorragies qui pour-

durch die fortlaufende Dehnung der Intercostalräume bei der Atmung, durch die verstärkte Belastung der Dickdarmwände infolge der Eindickung des Darminhaltes usw. (Abb. 1).

Die Lokalisation der Magenblutungen im Bereich der stärksten Peristaltik deckt sich mit dem Ausbreitungsgebiet der Magenulcera und weist auf die Bedeutung der mechanischen Komponente fur die Entstehung der Ulcera hin.

Die klinisch beobachteten Nierenblutungen sind im Tierexperiment nur selten nachweisbar, offenbar deshalb, weil die mechanische Belastung der Glomerula infolge des Durchflusses und der Filtration großer Blutmengen beim Kaninchen eine geringere Rolle spielt als beim Menschen.

Physiologische Dosen von Antikoagulantien, wie z. B 1 mg Dicumarol pro kg Körpergewicht oder 5–10 mg/kg Thrombodym taglich werden, auch uber Wochen gegeben, von Kaninchen ohne Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und ohne Schadigung der Gefäße und der inneren Organe gut vertragen.

Eine Minderung der Kapillartoxizität von Dicumarol durch Rutin war im Tierexperiment erst nach 8–10 Tagen nachweisbar, was dafur spricht, daß eine gewisse Behandlungsdauer erforderlich ist, bis die Gefaßabdichtung durch Rutin voll wirksam wird.

Die Beobachtung des Auftretens von Blutungen am Ort der erhohten mechanischen Beanspruchung finden wir in gleicher Weise bei unseren Patienten. Daher ist nach transthorakalen Operationen sowie nach Magen- und Dickdarmresektionen besondere Vorsicht geboten, zumal nach diesen Eingriffen die Prothrombinsynthese wahrscheinlich infolge der Belastung der Leber in den ersten Tagen meist stark vermindert ist.

Die Zahl der Blutungen bei Anwendung von Dicumarol oder Dicumarol und Thrombodym ist aber, wie aus den niederen Prozentwerten der nachstehenden Tabelle (Abb 2) zu ersehen, gering und stieg lediglich unter Marcumar erheblich an, wobei zu bemerken ist, daß seit Einführung von Vitamin K_1 keine todliche Blutung mehr auftrat.

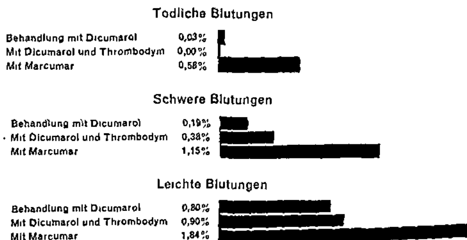


Abb. 2. Prozentzahl der aufgetretenen Blutungen nach Anwendung verschiedener Antikoagulantien (die todlichen Blutungen traten vor Einfuhrung von K_1 auf).

Aus einer weiteren Tabelle (Abb. 3) geht deutlich hervor, wie sich nach Einfuhrung der Thromboemboliepropbylaxe das Auftreten von Embolien und Thrombosen fast ganz vermeiden ließ, wobei ich erwähnen mochte, daß die am meisten gefährdete Thoraxabteilung unserer Klinik seit 1½ Jahren emboliefrei ist

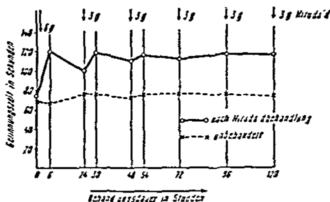


Abb. 1.

der Kurve Abb. 1 zusammengestellt sind. Aus dieser ist ersichtlich, daß die Rekalzifizierungszeit

nenne: *Schimert, Struppler, Dieckmann, Beller, Spohn, Peschel, Eysholdt, Pychotka.*

Wie auch *Marggraf* hier ausgeführt hat, spielt natürlich die Art der Narkose eine beträchtliche Rolle bei der Thromboseentstehung. Nach dem Vortrag von *Palos* verkürzt die Äthernarkose und eine

tigt werden.

Trotz gewissen Fortschritten der Antikoagulantientherapie haben die bisherigen Vorträge gezeigt, daß eine Thromboembolieprophylaxe keineswegs *absolut* erfolgssicher ist und daß gewisse Gefahren der Anwendung von Antikoagulantien bestehen. Viele und gerade die wirksamsten Antikoagulantien bedürfen einer diffizilen Laboratoriumskontrolle, wie sie zumindest an kleineren Krankenhäusern personell und finanziell nicht möglich erscheint. Es ist deshalb vom Standpunkt des *Gutachters* festzustellen, daß man einem Arzt, der eine Anticoagulanstherapie nicht durchführt, zumindest nicht den *Vorwurf einer schuldhaften Unterlassung machen kann.*

H. G. Hillemanns (Deutschland): Wenn ich recht verstanden habe, so stellte *Hartenbach* bei Marcu

mg, eine gleiche

2. Bei Marcumar in gebräuchlicher Dosis haben wir keine Hämaturien, bei Dicumarol dagegen nicht selten gesehen

rwandschonenden Mitteln nötig, wie

W. Hartenbach (Schlußwort): Zu den Einwänden von *Hillemanns* darf ich bemerken, daß wir Marcumar in therapeutischer Dosierung zunächst an 100 Patienten überprüften, die lediglich durch kleine

raient se produire peuvent être arrêtées avec la vitamine K_1 et des transfusions de sang Il se produit des hémorragies, comme le prouve les expériences sur les animaux, au moment où les efforts mécaniques sont le plus intenses. De ce fait les opérations de l'estomac, du gros intestin et les interventions thoraciques exigent une prudence particulière. Le dicoumarol pur s'est révélé moins toxique que le marcoumar. La pommade hirudoïd n'a pas [illegible]

Summary. The prophylaxis of thromboembolism has been practised at our clinic on nearly 7000 patients with the pure dicumarol product dicuman. We start with the treatment the day of the operation and, until oral therapy is possible, we use dicuman suppositories. The latent period can be overcome by a single intravenous injection of 250 mg thrombodym on the day after the operation. The thrombodym, a salt of one of the rare earths, induces an immediate inactivation of the prothrombin and apparently has a potential effect on the dicumarol action, while it is always well tolerated The combination with rutine reduces the capillary toxicity of the dicumarol Hæmorrhages can be easily controlled at their beginning by vitamin K_1 and by blood transfusions. Operations in the region of the stomach and the duodenum need special attention and a liver protecting therapy before and after the operation because of the increased hæmorrhagic tendencies. These have also been found in experiments on animals The pure dicumarol, according to our experience, is less toxic than its derivatives The hirudoid ointment has no effect on the clotting process and is therefore useless for the prophylaxis of thromboembolism

Diskussion

F. Schedel (Deutschland) Bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Antikoagulantien ist, wie bereits *Marx* bemerkt hat, immer die klinische Erfahrung zu berucksichtigen. Ich habe mich $2\frac{1}{2}$ Jahre lang mit dem Einfluß des Hirudoid auf die Blutgerinnung und seiner Verwendungsmoglichkeit als Prophylacticum befaßt und darf hier kurz auf die bereits im Mai 1952 in der Dtsch med. Wschr. veroffentlichte Arbeit hinweisen. Wie Tab. 1 zeigt, wurden von insgesamt 3677 Patienten 1512 besonders Thrombosegefahrdete herausgegriffen und mit Hirudoid behandelt. Mit der Methode wurde eine Senkung der Thrombosehaufigkeit auf 0,71% erreicht, wenn man die Thoraxpatienten mitrechnet, auf 0,42% ohne dieselben

Tabelle 1*

Anzahl Patienten	Thrombosen			Embolien und Infarkte			
	Total	während der Hirudoidbehandlung	nach Absetzen der Hirudoidbehandlung	Total	fraglich	während der Hirudoidbehandlung	nach Absetzen der Hirudoidbehandlung
1512 thrombosegefährdete mit Hirudoid Behandelte	31	26	5	25 (17)	6 (3)	14 (10)	5 (4)
2165 als nicht-thrombosegefährdet Angesehene, daher Unbehandelte	34	—	—	4 (2)	—	—	—
Total 3677	65	26	5	29 (19)	6 (3)	14 (10)	5 (4)
In %	1,76	0,71	0,14	0,79 (0,52)	0,16 (0,08)	0,38 (0,27)	0,14 (0,11)

* Die in Klammern gesetzten Zahlen bedeuten todliche Embolien.

Folge, da sich die Differenz zwischen Prothrombinindex und Prothrombingehalt für eine bestimmte verlängerte Prothrombinzeit erheblich vergrößert. Nach diesen Beobachtungen und Erkenntnissen begannen wir 1951 in der chirurgischen Klinik Heidberg in Hamburg systematisch mit der allgemeinen postoperativen Prophylaxe. Wir wählten auch weiterhin für die Überwachung der Hypoprothrombinämie eine Krankenbettmethode, die eine Modifikation des von *Fiechter* angegebenen Verfahrens darstellt (3). Dieses Vorgehen hat, da ein Arzt Bestimmung und Dosierung vornimmt, den Vorteil, daß Befinden der Kranken,

[illegible]

kungen zwischen Bestimmung und Medikation. Ferner wird mit dieser Methode auch die Wirkung des Neodyms erfaßt, was mit Laboratoriumsmethoden nicht möglich ist (4). Die Begründung wird im Ausstellungsvortrag gegeben, s. S. 822).

Behandelt wurden alle Patienten zwischen 20 und 70 Jahren, seit kurzem bis 80 Jahren, da das neunte Dezennium unter den Sezierten die meisten Thrombosen und Embolien, aber nicht mehr Hirnblutungen als das achte Dezennium aufweist.

Kontraindikationen für Antikoagulantien waren: Leberschäden mit negativem Vitamin-K-Test, schwerste Nierenschäden mit Erhöhung des Rest-N, blutende Ulcera des Magendarmtraktes, schwerste Gefäßwandschäden, Hypertonien mit systolischem Blutdruck über 200, urologische Operationen mit noch blutigem Urin.

Die Prophylaxe begann nach kleinen Operationen am 3., nach größeren am 4. Tag. Sie ging immer bis zum Aufstehen des Patienten, dauerte aber mindestens 8 Tage. Der Prothrombinanstieg erfolgte langsam zur Vermeidung einer kompensatorischen Hyperprothrombinämie. Die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt der Dauermittel, der Dicumarine und Cumarine, überbrückten wir mit Sofortmitteln, mit Heparinen, Heparinoiden (5) und seltenen Erden (6) Aus personellen und wirtschaftlichen Erwägungen, wie aus Gründen der Verträglichkeit verabfolgten wir seit zwei Jahren am 1. Behandlungstag 3 Ampullen Thrombodym und 4 Tabletten Marcumar (7) Bereits 1 Stunde nach der Injektion entsprach die gemessene Prothrombinzeit einer Hypoprothrombinämie um 30%. Die weitere Dosierung des Marcumar richtete sich nach dem Prothrombingehalt, der zwischen 30 und 15% liegen muß. Als Gefäßwandschutz gaben wir täglich 300 mg Rutin (Birutan) Unter genügender Hypoprothrombinämie sahen wir keine Thrombose und keine Embolie mehr. – Bei einem Prothrombingehalt von 35% erlebten wir noch 2 mittelschwere Embolien. Gleiche Medikationsdosen der Antikoagulantien bewirkten individuell verschieden starke Reaktionen (8). Hyporeaktionen fanden wir vornehmlich bei Leistenbruchoperierten, Hyperreaktionen häufig nach Operationen und Krankheiten, die mit einer Störung bestimmter Abläufe des intermediären Stoffwechsels verbunden waren, z. B. nach Magen- und *Gallenoperationen. Die Medikationsstärke des Anticoagulans* betrug bei den Hyporeaktoren zur Erzielung einer bestimmten Hypoprothrombinämie nicht selten die zwei- bis dreifache Menge, welche die Hyperreaktoren dazu benötigten Bei zu schwachem Effekt des Dauermittels wiederholten wir die Injektion des Sofortmittels, das gewöhnlich nur am 1. Tag injiziert wurde, oder wechselten das Medikament

Die Magenoperierten unterteilten wir im Hinblick auf diese Reaktionen in zwei Gruppen (9). Während Patienten mit übernähtem perforiertem Ulcus keine auffallenden Reaktionen zeigten, neigten Resezierte mehr und vor allem Gastrektomierte zu Hyperreaktionen. Die Magenresezierten boten zwei besondere Reaktionsformen. Beim Ulcusmagen sahen wir seltener, beim Karzinommagen gehäuft Hyperreaktionen. Die Aciditätsverhältnisse gaben keine Erklärung. *Lindenschmidts* Feststellung (10), daß der Karzinommagen so gut wie

thorakalen Eingriffen und nach Operationen wegen Magen- und Cardiakarzinomen erheblich an. Wir versuchten, die Blutungen durch gleichzeitige Rutingaben ebenso wie früher bei Dicumarol zu mindern, was uns jedoch nicht gelang. Auch sahen wir lebensbedrohliche Hämaturien. Daraufhin wurde Marcumar abgesetzt und die Prophylaxe in gleicher Weise wie früher mit Dicumarol mit unverändertem Hilfspersonal und gleicher Organisation der Laboratoriumsuntersuchungen betrieben. Das Bild änderte sich schlagartig im Sinne einer sofortigen Minderung der Blutungen. Unseres Erachtens kann die Differenz der Komplikationen bezüglich der Kapillartoxizität nicht als physiologische Variationsbreite betrachtet werden, da die unter Marcumar aufgetretenen Blutungen auf mehr als das doppelte angestiegen waren gegenüber den unter Dicumarolanwendung beobachteten.

Erfahrungen mit Antikoagulantien bei fast 6000 Patienten der Chirurgie

H.-A. Thies

Chirurgische Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Heidberg in Hamburg (Deutschland)
Chefarzt: Prof. H. Prinz

Vor Einführung der antikoagulierenden Thromboseprophylaxe betrug die postoperative Thrombosehäufigkeit an der Heynemannschen und Konjetznyschen Klinik 4% 0,4–0,6% der Operierten starben an einer Lungenembolie – Von 2012 Toten unseres Krankenhauses wurden in zwei Jahren 1503 seziert Bei 38% fand man eine Thrombose oder eine Embolie. 440 Sezierte kamen aus der chirurgischen Klinik. 169, Th bose oder Embolie 35% dieser 169 Sezierten waren auch nicht immer die Todesursache war, so hätte sie b von Fällen jedoch zu postthrombotischen Störungen geführt. – Diese klinischen Befunde, aber noch mehr die Sektionsberichte mit den manifesten und latenten Thrombosen begründen die Notwendigkeit einer postoperativen Prophylaxe Kreislaufmittel, Gymnastik und Frühaufstehen hatten die Thromboemboliehäufigkeit unserer Klinik nur unwesentlich senken können.

Seit 1948 verabfolgten wir daher an 5656 Patienten Antikoagulantien, und zwar prophylaktisch an 3211, therapeutisch an 893, explorativ an 840 und aus anderen Gründen an 712. Zur Anwendung kamen Heparine, Heparinoide, Dicumarine, Cumarine und seltene Erden. Da 1948 deutsche Erfahrungen noch fehlten und ausländisches Schrifttum dieser Art kaum vorlag, verabfolgten wir die damals vorhandenen Antikoagulantien prophylaktisch erst, *wenn die täglich bestimmte Prothrombinzeit verkürzt* erschien. Auf diese Weise verminderten wir die Häufigkeit von Thrombose und Embolie jedoch nicht Nur zur Therapie senkten wir den Prothrombingehalt unter 30%. Erst in der Konjetznyschen Klinik setzten wir 1949 die antikoagulierende Medikation für Prophylaxe und Therapie gleich, d. h. wir strebten immer eine Hypoprothrombinämie unter 30% an. Auf Grund einer tödlichen Hirnmassenblutung (1), die der einzige letale Ausgang unter unserer Behandlung blieb, und auf Grund häufiger Dicumarinblutungen, bei denen rasch wirksame Antidote noch fehlten (2), wagten wir *damals keine allgemeine Prophylaxe*. Die Ursache dieser Blutungen mag einerseits die höhere Toxizität der benutzten Dicumarine gewesen sein. Andererseits standen diese Blutungen sicher in Zusammenhang mit den bei der Prothrombinzeitbestimmung verwandten minderwertigen industriellen und humanen Thrombokinasen, zumal wir uns nach dem sogenannten Prothrombinindex richteten. Gemessen mit humaner Thrombokinase, kann er dem Prothrombingehalt zwar ähneln, aber nie gleichen. Bei Verwendung artfremder Thrombokinasen hat er eine Überdosierung der Antikoagulantien zur

Zur Verhütung von Blutungen durch die antikoagulierende Prophylaxe ist während der Operation auf eine exakte Blutstillung zu achten. Die Elektrokoagulation oder das längere Abklemmen von Gefäßen genügen nicht. Unterbindung oder Umstechung ist notwendig. Scharfe Haken sollten möglichst wenig benutzt werden. – Von größter Wichtigkeit bleibt jedoch die Überwachung der Antikoagulantien. Die artspezifische, also humane Thrombokinase oder eine hochwertige Industriethrombokinase, ist für die Prothrombinzeitbestimmung notwendig, will man Überdosierungen und Blutungen auf eine Mindestzahl beschränken. Wir verarbeiteten seit 1951 130 Humanhirne aller Dezennien und 50 Tierhirne zu

Unsere Thrombosetherapie unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der Prophylaxe. Die meisten Patienten hatten bei der Aufnahme oberflächliche und nicht mehr frische Thrombophlebitiden. Hier konnte die antithrombotische Therapie nur noch eine Prophylaxe sein. Das erkrankte Bein wurde in jedem Fall auf eine Braunsche Schiene gelegt und mit feuchten Umschlägen versehen. Die Behandlungsdauer ging bis zur Beschwerdefreiheit, die durchschnittlich in 10–20 Tagen erreicht wurde. Viele an Thrombophlebitis Erkrankte hatten ein Ulcus cruris. Patienten mit sehr oberflächlicher Thrombophlebitis wurden besonders bei Kontraindikationen für Antikoagulantien mit Hirudoid- bzw. Thrombophobsalbe behandelt und beschwerdefrei. Bei den für uns seltenen tiefen Thrombosen gaben wir statt des Thrombodyms Heparine (4–6stündlich 12 500 E.), die wir mit der Antithrombinzeit überwachten (13) Die Behandlungszeit betrug mindestens 2 Wochen, überschritt aber selten 3 Wochen (14). 60% der Kranken mit tiefer Thrombose waren nach 2 Jahren noch völlig beschwerdefrei. Bei schwererer Embolie verabfolgten wir zusätzlich sofort intravenös 5 cm³ Eupaverin und 1 cm³ Eukodal, ferner 2stündlich 2 cm³ Eupaverin subcutan. Wir ließen immer sofort Sauerstoff inhalieren. Die meisten Patienten konnten schon nach 8 Tagen aufstehen.

Auf Grund unserer Erfahrungen und Ergebnisse sind wir vom hohen Wert der antikoagulierenden Prophylaxe und Therapie überzeugt Kontraindikationen und Hyporeaktionen bestimmter Genese sind jedoch Hindernisse, die zur Zeit noch nicht die thromboemboliefreie Klinik ermöglichen.

1. *Johow, R.*, und *Thies, H. A.* Med. Klin. **37,** 1161 (1950) – 2. *Johow, R*, und *Thies, H. A.* Med. Klin. **31,** 985 (1949). – 3 *Thies, H A.* Bruns' Beitr **184,** 121 (1952). – 4 *Thies, H.-A.*. Dtsch med Wschr. **1954,** 640. – 5 *Johow, R.*, und *Thies, H -A* Chirurg **4,** 153 (1951) – 6. *Thies, H -A.*, und *Boecker, D* Dtsch. med. Wschr. **1953,** 222 – 7 *Thies, H -A.* Medizinische **1953,** 1434. – 8 *Thies, H -A.* Bruns' Beitr. **187,** 191 (1953) – 9 *Thies, H.-A* Chirurg (im Druck). – 10. *Lindenschmidt, Th.* Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Proteolyse des operierten Magens Habilit.Schr. Hamburg 1952 – 11. *Thies, H -A.* Medizinische **1953,** 187 – 12 *Thies, H.-A.* Schweiz. med. Wschr **84,** 833 (1954). – 13. *Thies, H.-A* Dtsch med. Wschr **1954,** 1081 – 14. *Thies, H -A.* Zbl Chir. **3,** 164 (1951)

Zusammenfassung. Seit 1948 wurden an 6000 Patienten explorativ, therapeutisch und vor allem prophylaktisch Antikoagulantien verabfolgt. Zur Anwendung kamen Heparine, Heparinoide, Dicumarine, Cumarine und seltene Erden. Die Effekte dieser Mittel überwachten wir mit Bedside-Methoden. Für die sogenannte Prothrombinzeitbestimmung (Thromboplastinzeit) benutzten wir nur selbsthergestellte humane Cerebralthrombokinasen mit guter Leistungszahl. – Die Behandlungsdauer der tiefen wie der oberflächlichen Phlebothrombosen und Thrombophlebitiden betrug etwa 14 Tage Eine Prophylaxe wurde, falls keine Kontraindikation vorlag, bei allen Operierten zwischen 20 und 80 Jahren mit

immer eine verschieden starke Störung der Proteolyse hat, während die Proteolyse beim Ulcusmagen meist normal ist, war aufschlußreicher. Offen bleibt allerdings die Frage, ob die gestörte Proteolyse durch abnorme Eiweißspaltprodukte die Prothrombinsynthese direkt stört oder die extrahepatischen Prothrombinsynthesereize ändert. Die Prophylaxe nach Magenoperationen begann grundsätzlich am 4. Tag. Bei postoperativen Magenblutungen warteten wir bis zum 3. Tag nach der Hämostase. Die intragastrale Anwendung von Thrombin (Topostasin per os) nach Absaugen des Mageninhaltes lieferte lokal einen raschen hämostyptischen Effekt (11). Die Blutungshäufigkeit unter der Prophylaxe betrug nach Magenoperation 6–7%. Derartige Magenblutungen, deren Quelle die Gastroenterostomie, die Braunsche Anastomose und wohl selten das ausgeschaltete Ulcus duodeni sein kann, verlangen ein sofortiges Handeln. Starkes Bluterbrechen deutet auf eine Blutung aus der Gastroenterostomie, Kollaps, kleiner Puls, Blässe, Schweißausbruch und erhöhte Darmperistaltik auf Blutungen in den Darm. Bis auf eine arterielle Magenblutung, bei der die Regastrotomie notwendig wurde, beherrschten wir alle Blutungen durch eine Gabe von 20 mg Vitamin K_1 (Konakion) bzw. 100 mg Synkavit, durch Ersatz des verlorenen Blutes und durch intragastrale Thrombingaben nach Magenentleerung. Die Erholung aller Patienten war auffallend rasch nach 12–24 Stunden.

Auch die Gallenoperierten (12) lassen sich auf Grund ihres Ansprechens auf Antikoagulantien in zwei Gruppen teilen. Während die einfach Cholecystektomierten normale und gelegentlich stärkere Reaktionen zeigten, traten bei den Choledochotomierten sehr häufig Hyperreaktionen auf. Sie waren durch orale Gaben von Vitamin K_1 nicht beeinflußbar. Nach beschwerdefreiem Abklemmen des Choledochusdrains oder Trinken der eigenen Galle normalisierte sich die Reaktion. Diese Beobachtungen beweisen die Wichtigkeit der Gallensäure für die Resorption des fettlöslichen Vitamins K_1 der Nahrung und der Colibazillen. Bei fehlender Vitamin-K_1-Resorption ist die Synthese des Prothrombins gehemmt und die übermäßige Wirkung der Dicumarine eine selbstverständliche Folge. Stärkere Blutungen nach Gallenoperationen sahen wir 2. Durch eine intravenöse Vitamin-K_1-Gabe und Ersatz des Blutverlustes wurden sie gut beherrscht.

Nierenoperierte, besonders Nephrotomierte, wurden prophylaktisch erst nach Schwinden der Hämaturie behandelt. Besondere Reaktionen zeigten sie nicht. Ein erhöhter Rest-N war eine Kontraindikation für Antikoagulantien. Ähnlich verfuhren wir nach Prostatektomien und Blasenoperationen. Splenektomien, gleichgültig, ob aus internem oder traumatischem Grund, waren wegen der besonderen Emboliegefahr eine unbedingte Indikation für die Prophylaxe. Darmoperierte, besonders solche, die mit malignen Tumoren zur Aufnahme kamen, erhielten alle eine Prophylaxe, da 25% aller Sezierten mit Thrombosen einen malignen Tumor hatten. – Wurden aus irgendeinem Grunde Sekundäroperationen notwendig, konnten wir sie 3 Stunden nach intravenöser Vitamin-K_1-Verabfolgung (20 mg) ungefährlich durchführen. Bereits 1 Stunde nach der Injektion war der Prothrombingehalt deutlich angestiegen. Nach 3 Stunden lag er meist über 50%. Eine Blutkonserve stand immer bereit.

Störungen des intermediären Stoffwechsels mögen eine Erklärung für manche Hyperreaktionen bieten. Hypoereaktionen werden nach unseren Erfahrungen sehr häufig durch Nebenmedikationen verursacht. Hohe Vitamin-C-Dosen, Vitamin D, Vitamin B_{12} und Leberpräparate erwiesen sich uns mehrfach als Antagonisten der Dicumarine. Konnte die Ursache einer schwachen Reaktion nicht geklärt werden, erreichte man mit dem Wechsel des Anticoagulans in einigen Fällen eine Beseitigung der Hyporeaktion. Bluttransfusionen sollten während der Prophylaxe nur bei dringendster Indikation durchgeführt werden, da sie die durch Dicumarine erzielte Hypoprothrombinämie völlig beseitigen können (2).

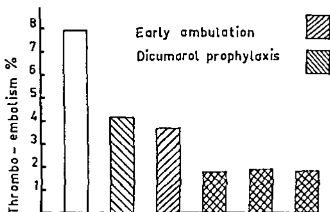


Fig 1. Frequency of thromboembolism in operated patients 45 years and older.

No difference in the postoperative thromboembolic complications were observed in these four groups for the patients in the ages between 25 and 44. For the age-classes 45 years and older such a difference was found however.

Each group of patients 45 years and older is composed of about fifteen hundred cases.

one-year periods show the same low incidence of postoperative thromboembolism, namely 1.9 and 1 8% respectively.

Anticoagulant Prophylaxis in Thoracic Surgery

O Storm, S Mullertz, and A. Tybjærg Hansen

Department for Thoracic Surgery, Öresundhospitalet (Head· Prof. T. Kjær),
Medical Department B (Head· Prof E. Warburg),
Surgical Department D (Head Prof. E. Husfeldt),
Departement for Thoracic Surgery (Head: Prof F. Therkelsen)
of the University Hospital
Biological Institute, Carlsberg Foundation, Copenhagen (Denmark)

In thoracic surgery a high incidence of postoperative thromboembolic complications is found. Of 157 patients undergoing operations for cancer of the lung, 52 patients died in the early postoperative period, of 17 cases (33%) the cause of death were thromboembolic diseases (2) Of 106 cases of mitral valvulotomy for mitral stenosis postoperative thromboembolic incidents occurred in nearly 20%; 12 patients died, and in 8 of these cases death was caused by a cerebral embolism a few days after the operation (1)

Anticoagulant therapy with dicumarol has been shown to reduce the incidence of thrombosis and embolism, and dicumarol has been used prophylactically after surgical operations (3). In that case the treatment was generally initiated during the first two postoperative days and became effective some days later. However, a large proportion of the fatal, post-

einem Sofort- und einem Dauermittel begonnen und ging bis zum Aufstehen der Patienten Unter ausreichender Medikation erlebten wir keine Thrombose und keine schwere Embolie mehr. Bestimmte operative Eingriffe zeigten gehauft Hypo-, andere nicht seltener Hyperreaktionen. Die allgemeine Blutungshaufigkeit betrug 1%, nach Magenoperationen 7%. Schwere Blutungen wurden mit Ausnahme einer todlichen Hirnmassenblutung (im Jahre 1949) mit entsprechenden Antidoten und Maßnahmen immer gut beherrscht.

Résumé. Depuis 1948, 6000 malades reçurent des anticoagulants à titre expérimental, thérapeutique ou prophylactique. Il s'est agi surtout d'héparine, d'héparinoïdes, de coumarines, de dicoumarines et de terres rares. Les contrôles de l'action anticoagulante avaient lieu à l'aide de méthodes applicables au lit du malade. Pour la détermination du temps de prothrombine (temps de thromboplastine), nous avons utilisé des thrombokinases que nous avons extraites de cerveaux humains. La durée du traitement des thromboses veineuses profondes ou superficielles et des thrombophlébites fut de 14 jours. Chaque opéré entre 20 et 80 ans reçut, sauf contre-indication, à titre prophylactique et jusqu'à son lever, des médicaments à action immédiate et d'autres à action continue. Avec un traitement suffisant, il n'y eut plus de thrombose, ni d'embolie grave. La fréquence des hémorragies fut de 1% en général et de 7% après résection d'estomac. Les hémorragies furent toujours contrôlées efficacement par les antidotes, sauf dans un cas mortel d'hémorragie cérébrale massive.

Summary. Since 1948 anticoagulants were administered experimentally, therapeutically and above all prophylactically in 6000 patients Heparin, heparinoids, dicumarin, cumarin and rare earths were used. The effects of these drugs were controlled by bedside-methods. For the so-called prothrombin time (thromboplastin time) we only used cerebral thrombokinase extracted by us from human brains. The duration of treatment in deep and superficial phlebothrombosis and thrombophlebitis was about 14 days The prophylaxis was begun at once, if there was no contraindication, with a quickly and a slowly acting agent in all operated patients between 20 and 80 year old It was carried on until the patients got out of bed. Under sufficient medication no thrombosis and no severe embolism occurred.
Certain operations lead to more frequent
quency 1%, after resection of the stomach
by corresponding antidots and measures,
bleeding.

Diskussion

not ha

Dur

early a

In that way

1. Patients without early ambulation and without dicumarol prophylaxis.
2. Patients without early ambulation but with dicumarol prophylaxis.
3. Patients with early ambulation but without dicumarol prophylaxis.
4. Patients with early ambulation and with dicumarol prophylaxis.

These four groups are comparable as to the distribution of undertaken operations, the age and the body weight of the patients.

Table 1

Dicumarol-treated patients (men: 53, women: 27, total: 80). The average blood loss during operation, the average amount of blood transfused during operation, and the average postoperative hæmorrhage in patients treated with dicoumarol and in patients receiving no anticogulant therapy.

Average amount of transfused blood

Operation	Treated group ml	Control group (50 cases) ml
Pneumonectomy	2527	2500
Lung resection	1300	1650
Exploratory thoracotomy	1200	1000

Average postoperative hæmorrhage and amount of blood after mitral valvulotomy

	Postoperative hæmorrhage ml	Blood transfused ml
Treated group (17 cases)	514	765
Control group (50 cases)	749	800

Average blood loss during operations

Operation	Treated group		Control group	
	ml blood	Number of cases	ml blood	Number of cases
Pneumonectomy	1522	18	1538	9
Lung resection	868	9	858	10
Exploratory thoracotomy	569	12	374	7

Average postoperative hæmorrhage

Operation	Treated group		Control group	
	ml blood	Number of cases	ml blood	Number of cases
Pneumonectomy	1539	18	1520	50
Lung resection	1064	9	1130	50
Exploratory thoracotomy	556	12	700	50

dates were treated with dicumarol, while patients born on uneven dates received no anticoagulant therapy and served as controls. Apart from these major groups, patients suffering from other diseases, but with a marked thromboembolic predisposition, were also treated with dicumarol.

The total number of treated patients was 80; 60 of these patients were above 40 years of [illegible] . had cardiac disease. In [illegible] . [illegible] : [illegible] . patients had other lung [illegible] s thoracic interventions, in 4 patients laparotomies and in 6 patients minor operations were performed.

operative pulmonary and cerebral embolisms occurs in this early period, and it is probable that most postoperative thromboses are initiated before or during surgery, when vessels are injured and tissue thromboplastin enters the blood stream. Therefore, a prophylaxis with dicumarol against postoperative thromboembolic complications was considered to be complete only when instituted before and maintained during and after surgery. This treatment was administered to 11 patients with a marked thromboembolic predisposition, and no excessive hæmorrhage, thromboembolic incidents or other unusual complications were encountered (4). After our first small group of patients a large number of patients with a marked thromboembolic predisposition has been treated with dicumarol according to the following principles: The treatment was begun as early as possible and not later than 5 days before the operation; 400 mg of dicumarol were given during the first two days and the subsequent dosage was determined according to the response to the first doses, an initial fall in the proconvertin-prothrombin level to a level between 10 and 20%, and a level between 20 and 30% on the day of operation was considered desirable; after the operation the level was maintained between 10 and 30% until the patient was effectively ambulatory (2–4 weeks). A sensitive and reliable method (*Owren's* method) for the daily determinations of the proconvertin-prothrombin level was essential. The proconvertin-prothrombin levels and the daily dosage of dicumarol in a typical case (mitral valvulotomy) is presented in fig. 1. Accidental low levels could be corrected to therapeutic and safe levels by peroral administration of 50–100 mg of menadione sodium bisulfite In case of severe hæmorrhage a safe level could be reached quickly by transfusions of fresh blood, and by intravenous administration of 50–200 mg of vitamine K_1 in a water emulsion.

Until now, dicumarol treatment has been administered before, during, and after surgery in a total of 80 patients with a marked thromboembolic predisposition The effect on the incidence of postoperative thromboembolic complications and the hæmorrhagic complications of this complete dicumarol prophylaxis were evaluated in the following way Two categories of patients were found to be especially predisposed to thromboembolic postoperative complications i e patients suffering from cancer of the lung, and patients suffering from mitral stenosis (see above). Patients of these two categories, who were admitted to hospital for operation, were divided into two groups: all patients who were born on even

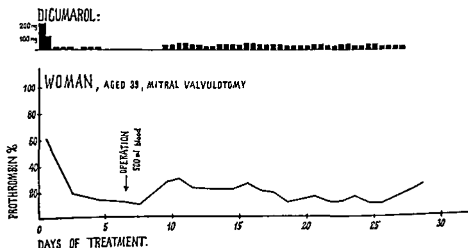


Fig. 1. The dosage of dicumarol (above) and the proconvertin-prothrombin level in blood (below) before, during and after mitral valvulotomy.

Table 1

Dicumarol-treated patients (men: 53, women: 27, total: 80). The average blood loss during operation, the average amount of blood transfused during operation, and the average postoperative hæmorrhage in patients treated with dicoumarol and in patients receiving no anticoagulant therapy.

Average amount of transfused blood

Operation	Treated group ml	Control group (50 cases) ml
Pneumonectomy	2527	2500
Lung resection	1300	1650
Exploratory thoracotomy	1200	1000

Average postoperative hæmorrhage and amount of blood after mitral valvulotomy

	Postoperative hæmorrhage ml	Blood transfused ml
Treated group (17 cases) . . .	514	765
Control group (50 cases)	749	800

Average blood loss during operations

Operation	Treated group		Control group	
	ml blood	Number of cases	ml blood	Number of cases
Pneumonectomy	1522	18	1538	9
Lung resection	868	9	858	10
Exploratory thoracotomy	569	12	374	7

Average postoperative hæmorrhage

Operation	Treated group		Control group	
	ml blood	Number of cases	ml blood	Number of cases
Pneumonectomy	1539	18	1520	50
Lung resection	1064	9	1130	50
Exploratory thoracotomy . .	556	12	700	50

dates were treated with dicumarol, while patients born on uneven dates received no anticoagulant therapy and served as controls. Apart from these major groups, patients suffering from other diseases, but with a marked thromboembolic predisposition, were also treated with dicumarol.

The total number of treated patients was 80, 60 of these patients were above 40 years of age, 24 patients had had previous thromboembolic episodes and 31 had cardiac disease. In the treated group, 37 patients suffered from cancer of the lung, 17 patients had other lung diseases and 18 patients suffered from mitral stenosis In 70 patients thoracic interventions, in 4 patients laparotomies and in 6 patients minor operations were performed.

The control group comprised 34 patients; 5 patients suffered from mitral stenosis, 18 patients had cancer of the lung, and 11 patients had other lung diseases. In all patients thoracic interventions were performed.

The blood loss during and after the operation was estimated by weighing the sponges and by measuring the volume of fluid collected by drainage and aspiration from the thoracic cavities. The average blood loss during the operation in the treated group of patients, and in the control group is shown in table 1. No significant difference could be found The average blood loss in the postoperative period and the average amount of blood transfused during the operation were calculated for the treated group of patients and compared with average values calculated from 50 corresponding cases who received no anticoagulant therapy. This control group was composed of patients who had been operated on during the last 3 years before our series of dicumarol treatment was started (table 1). No significant difference was observed. In two cases the dicumarol treatment was discontinued postoperatively because of increased bleeding. In one of these cases, the bleeding was caused by an unligated intercostal artery, in the other case the bleeding came from extensive areas of cut adhesions, in which hæmostasis had been incomplete.

In the treated group of patients, 1 patient developed a superficial thrombophlebitis after an intravenous injection, and 1 patient a superficial thrombophlebitis in a severe case of varicose veins of the leg. In both cases the proconvertin-prothrombin level had accidentally risen above 50% when the thrombophlebitis developed. During dicumarol treatment no fatalities occurred, which were due to thromboembolic accidents or to hæmorrhagic complications, which could be attributed to dicumarol therapy.

In the control group, 4 patients developed non-fatal thromboembolic complications: After mitral valvulotomy 1 patient developed a slight paralysis of the arm, probably caused by cerebral thromboembolism. After operation for cancer of the lung 3 patients developed thrombophlebitis of the lower extremities.

In the dicumarol-treated group, there were 7 instances of death. In 2 instances, death occurred during the operation and was caused by rupture of an aortic aneurism and by rupture of the auricle. 2 deaths were caused by a complete postoperative atelectasis of the lungs. 2 patients died from metastatic cancer, 1 patient died from pulmonary embolism, which occurred 1 month after the dicumarol treatment had been discontinued

In the control group there were 3 instances of death. In 1 instance, death was caused by heart failure, 2 deaths followed respiratory insufficiency. In 1 of the latter cases, a pulmonary embolism was probable, but autopsy was not performed.

It may be concluded that a dicumarol treatment can be maintained during and after

therapy. The incidence of thromboembolic complications was considerably higher in the small control group than in the large dicumarol-treated group, but the figures are too small to allow any significant conclusions about the effect of the treatment.

This investigation was aided by grants to Dr. Tage Astrup, Copenhagen, from the National Danish Association against Rheumatic Diseases and from the Josiah Macy, Jr. Foundation, New York.

1. *Baden, H.*: To be published. – 2. *Hansen, J. L.*, and *Ludvigsen, I.* To be published. – 3. *Marple, C. D.*, and *Wright, I. S.*. Thromboembolic conditions and their treatment with anticoagulants (monograph). Charles C. Thomas, Springfield 1950. – 4. *Mullertz, S.*, and *Storm, O.*. Circulation (N. Y.) 10, 213 (1954).

Summary. Anticoagulant prophylaxis with dicumarol was instituted before and maintained at an effective level during and after surgical operations in 80 patients with a marked thromboembolic predisposition. Thoracic operations were performed in 37 patients for lung cancer, in 17 patients for other lung diseases Mitral valvulotomy was performed in 18 patients suffering from mitral stenosis In 4 patients laparotomies and in 6 patients minor operations were performed. Apart from two cases of superficial thrombophlebitis no thromboembolic accidents occurred. The loss of blood during operation was determined, and found to be normal as compared with a group of untreated patients. In the treated group only 7 deaths—due to independent causes—occurred during anticoagulant therapy.

[illegible]

ein Lungenkarzinom, 17 eine andere Lungenerkrankung. Mitralvalvulotomien wurden bei 18 an Mitralstenose leidenden Patienten ausgeführt. 4 Patienten wurden einer Laparotomie und 6 Patienten kleineren Operationen unterzogen Außer 2 Fällen von oberflächlicher Thrombophlebitis wurden keine thromboembolischen Zwischenfälle beobachtet. Der Blutverlust sub operatione wurde im Vergleich zu einer unbehandelten Patientengruppe normal befunden Unter den behandelten Patienten gab es während der antikoagulierenden Therapie nur 7 Todesfälle, die nicht mit dieser Behandlung zusammenhingen.

Résumé. Chez 80 patients menacés de thrombose, on a institué, avant l'opération, une prophylaxie anticoagulante qui fut maintenue à un niveau effectif pendant et après l'intervention (dicoumarol). 37 patients étaient atteints de cancer du poumon, 18 de sténose mitrale et 17 d'autres maladies. 4 patients devaient subir une laparotomie, 6 patients de petites opérations

À part 2 cas de thrombophlébites superficielles, on n'a pas observé d'accident thromboembolique. On a déterminé la perte de sang pendant l'opération et on l'a trouvé normale comparé à celle de patients non-traités. Dans le groupe traité, il y a eu 7 cas mortels dus à des causes étrangères au traitement anticoagulant.

Beitrag zur gezielten Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie

K. Spohn

Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg (Deutschland) – Direktor. Prof. K. H. Bauer

Wer die Ergebnisse seiner Bemühungen um die Prophylaxe der Thromboembolie kritisch beurteilen will, muß sich ein Bild von den örtlichen Besonderheiten der Krankheit machen Er muß ferner wissen, ob und in welchem Maße in seinem speziellen Arbeitsbereich die prozentuale Häufigkeit Schwankungen unterliegt, die von einer Prophylaxe oder Therapie unabhängig sind, und muß den Gründen solcher Schwankungen nachgehen. Nur große Zahlen geben statistisch vergleichbare Unterlagen

Die Abhängigkeit der tödlichen Embolien von der Situation der Ernährung stellt sich wohl nirgends so deutlich dar wie in den deutschen Statistiken (Abb. 1). So ist in den 35 Jahren von 1919 bis 1953 auch im Krankengut der chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg die tödliche Embolie in Notzeiten ausgesprochen selten und häuft sich immer dann, wenn sich

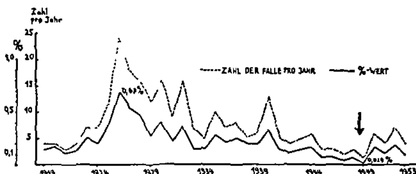


Abb 1. Postoperative tödliche Lungenembolien in der chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg 1919–1953.

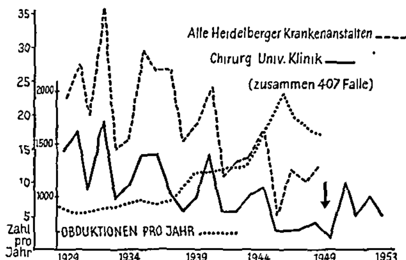


Abb. 2. Tödliche Lungenembolien 1929–1953. Vergleich der Zahlen der chirurgischen Universitätsklinik und sämtlicher Krankenanstalten in Heidelberg.

der Lebensstandard nach einem wirtschaftlichen Umschwung schlagartig bessert Nach Überwindung der deutschen Inflation kommt im Jahre 1926 schon auf 142 Operationen 1 tödliche Embolie, während in der Hungerperiode nach beiden Weltkriegen jeweils ein Tiefstand erreicht wird. 1948 trifft 1 Embolie auf 5000 Operationen! An Hand von 377 Emboliesektionen des pathologischen Institutes der Universität (Prof. *Randerath*) vermögen wir die Gesamtembolien unserer Klinik mit denen aller Heidelberger Krankenanstalten – soweit sie seziert wurden – zu vergleichen (Abb. 2). Das sind also die Embolien bei rund 2500 Spitalbetten. Es ergibt sich ein völlig kongruentes Bild, so daß bei der Größe der absoluten Zahlen ein weit über das Maß des Zufälligen hinausgehender Verlauf vorliegt.

Nach diesen Erfahrungen war *im Anschluß an die Währungsreform von 1948 eine erneute Steigerung der Emboliezahlen* zu erwarten. Sie ist auch tatsächlich eingetreten, und zwar trotz einer gezielten Prophylaxe mit Antikoagulantien. Der Vergleich der Embolien mit dem Anstieg der Krankenzahl pro Jahr zeigt, daß es sich um eine reelle Zunahme handelt. (Abb. 3). Daß diese nicht annähernd so steil ist wie in den dreißiger Jahren, darf vielleicht mit aller Vorsicht als Erfolg der Prophylaxe gewertet werden. Trotzdem ist das Ergebnis nach den ursprünglichen Hoffnungen enttäuschend· Der Wiederanstieg hat sich nicht vermeiden lassen! Die Gründe hierfür liegen zum wenigsten in der *Durchführung der Prophy-*

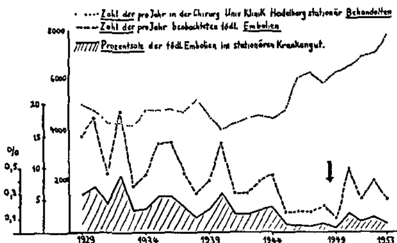


Abb. 3 Häufigkeit der tödlichen Embolien im Vergleich zum Krankenstand.

laxe. Von 18258 Operierten der mittleren und großen Chirurgie wurden 2650 (14,5 %) mit Dicumarol, ein kleiner Teil davon mit Thrombocid behandelt. Diese Prophylaxe wurde im allgemeinen bis zum Ende der 2. Woche, oft auch länger, durchgeführt. *Von diesen sicher Gefährdeten starben 2 (0,075%) an Embolie,* während der Gesamtprozentsatz im gleichen Zeitraum 0,12 beträgt. Vielmehr läßt die *Auswahl der Fälle zur Prophylaxe* nach klinischen Gesichtspunkten häufig im Stich. Der Kreis der Kranken, den wir bezüglich Alter, Konstitution, *Grundleiden, Begleitkrankheiten, Herz- und Kreislaufzustand und schließlich* Operationsart auf Grund des großen Selektionsmaterials gezogen hatten, wird leider nicht allein von der Thromboembolie getroffen. Sehr oft sterben – in diesem Sinne – «Ungefährdete» an Embolie Andrerseits ist bis heute unter den Gerinnungstesten keiner, der aus rein technisch-organisatorischen Gründen in einer Klinik von 500 Betten generell anwendbar wäre und eine Thrombosegefährdung mit genügender Sicherheit anzeigen konnte.

Nun in Kürze unsere Ergebnisse bezüglich der Embolieverhütung·

Tabelle 1

Tödliche Embolien im Krankengut der letzten 25 Jahre

	Zeitraum		Kranke	Embolien	%	
Ohne Prophylaxe	20 J.	1929–48	111 279	185	0,166	auf 602 Pat. 1 Embolie
Mit Prophylaxe	5 J.	1949–53	34 212	28	0,081	auf 1234 Pat. 1 Embolie

Postoperative Embolien der letzten 35 Jahre

	Zeitraum		Operationen	Embolien	%	
Ohne Prophylaxe	30 J.	1919–48	114 481	261	0,227	auf 440 Op. 1 Embolie
Mit Prophylaxe	5 J.	1949–53	18 258	22	0,120	auf 833 Op. 1 Embolie

In 30 Jahren wurden 114 000 Operationen ohne medikamentöse Prophylaxe durchgeführt (s. Tab. 1). Auf 440 Operationen kommt 1 Embolie. In den 5 Jahren der Antikoagulantienprophylaxe kam bei 18 000 Operationen auf 833 1 Embolie – In 20 Jahren wurden 11 000 Patienten stationär behandelt. Auf 602 kommt 1 Embolietodesfall. 34 000 waren in der Zeit der Prophylaxe in klinischer Behandlung Davon starb unter 1234 Kranken

1 an Embolie. – Mit einer solchen gezielten Prophylaxe sind die Ergebnisse also nicht befriedigend. Will man eine Besserung erzielen, so muß man entweder generell bei jedem Patienten medikamentös vorbeugen. Eine jeden Operierten erfassende Prophylaxe stößt aber auf eine Reihe bis heute nicht zu überwindender Schwierigkeiten. Oder aber man muß versuchen, die klinische Frühdiagnostik der Thrombose zu verfeinern, um dann therapeutisch früh genug Antikoagulantien zu geben. Aber auch hier darf man die Hoffnungen nicht zu hoch spannen: Immerhin waren bei den erwähnten 377 Embolien noch nicht einmal in 20% vor dem Tode Thrombosen feststellbar gewesen.

Tabelle 2
Medikamentöse postoperative Prophylaxe (ohne Prostatektomien)

Zeitraum	Fälle	Embolien	%
1949 bis Juni 1954	2650	2	0,075

Verläufe nach Prostatektomie und Elektroresektion

Zeitraum	Fälle	Durchschnitts-alter	Tödliche Embolien	%	Infarkte %	Thrombosen %	Phlebitiden %	Nachblutungen als Folge der Prophylaxe %	
								Leichte	Schwere
Ohne med. Prophylaxe 1939–1948	591	67	4	0,676	1,86	2,19	3,04		
Unter Dicumarol 1949 bis April 1951	177	66	2	1,129	6,72	3,38	2,79	2,25	1,69
Unter Depot-Thrombocid Mai 1951 bis Juni 1954	182	65	2	1,548	1,08	0,54	2,73	0	0

Ich möchte nun aus der Fülle der die Chirurgie betreffenden Emboliєprobleme eines herausgreifen Die *Eingriffe an der Prostata* haben überall eine besonders hohe Emboliesterblichkeit. Es lag deshalb nahe, wenigstens *auf diesem kleinen Gebiet eine generelle Prophylaxe* durchzuführen (Tab. 2) Von 1939 bis 1948 starben ohne Antikoagulantien 4 (0,676%). Das ist das Zehnfache des Durchschnitts der gleichen Periode. Von Januar 1949 bis April 1951 wurden 177 unausgesuchte Patienten vom Tage nach der Operation an mit Dicumarol unter Zusatz von Rutin behandelt, und zwar suchten wir den Prothrombinspiegel unter 30 zu senken. Diese Maßnahme erwies sich alsbald als zweischneidig. Man hinterläßt bei der Prostataenucleation und bei der Elektroresektion ein ständig mechanisch und chemisch irritiertes Wundbett, aus dem es ohnehin leicht blutet. In 7 Fällen trat bis zum 5. Tag bei einem Prothrombin zwischen 25 und 50, eine Nachblutung auf. Davon war eine so schwer, daß sie sich erst durch 8 Bluttransfusionen und hohe Dosen von Synkavit (Konakion stand 1950 nicht zur Verfügung) stillen ließ.

Besonders tragisch und für uns aufschlußreich war der Verlauf bei einem 65jährigen Patienten
an. Am 13. Tag
Transfusionen.
g. 9 Tage später

Hieraus ergibt sich, daß es unbedingt erforderlich ist, auch nach Eintritt einer Blutung das Anticoagulans weiter zu geben, sobald die Blutung beherrscht ist und falls man den Patienten nicht sofort aus dem Bett bringen kann. Die zweite Embolie dieser Gruppe trat

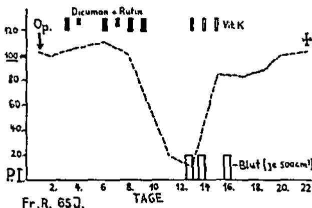


Abb. 4. Postoperative Dicumarolblutung mit nachfolgender Embolie nach Prostatektomie (1950).

am Tage nach der Operation ein, und zwar bei einem Patienten, der wegen eines Myokardschadens mit Dekompensationserscheinungen 4 Wochen zur Operation liegend vorbehandelt wurde. Bettgymnastik und Massage waren durchgeführt worden. Wie soll man solche «Frühembolien» sicher verhüten? Wer möchte einen solchen Eingriff unter einer wirksamen Dicumaroldosis durchführen? Ab Mai 1951 behandelten wir dann eine Serie von 182 Prostatektomierten jeweils 5–8 Tage lang mit Depotthrombocid, und zwar wurde damit am Operationstag begonnen. Wir gaben zunächst 2mal 300, später 3mal 300 mg in 8stündigem Abstand. Die Patienten stehen, da wir nach Freyer operieren, am 5. Tage erstmals länger auf. Leider haben sich trotz physikalischen Maßnahmen und einer intensiven Herz-Kreislauf-Behandlung auch damit thromboembolische Komplikationen nicht vermeiden lassen. 3 tödliche Embolien, eine am 5., die anderen am 14. Tag. Vergleicht man die Ergebnisse mit den ohne medikamentöse Prophylaxe erzielten, so kann, auch wenn man berücksichtigt, daß letztere in einer an sich emboliearmen Periode auftraten, von einem wirklichen Erfolg nicht die Rede sein. Das ist um so bedauerlicher, als wir nach Thrombocid bei diesen Kranken und bei rund 200 anderen, die das Medikament therapeutisch intramuskulär, intravenös und subcutan bis zu einer Dosis von 1200 mg täglich verabreicht bekamen, keine Blutung am Ort der Injektion und keine nennenswerte Blutung im Operationsgebiet erlebten. Ob man von der Gabe höherer Dosen als 900 mg prophylaktisch mehr erhoffen darf, vermögen wir nicht zu entscheiden.

Es bliebe noch ein Versuch mit Heparin. Seine prophylaktische Gabe ist vorläufig zu unwirtschaftlich, als daß man damit eine Probe unternehmen könnte.

…gmiertes Résumé ist, daß man ge-
…Chirurgie seine Bemühungen noch
…reislaufbehandlung zu richten und
daß man sich nicht auf die Leistungsfähigkeit der bis heute bekannten Antikoagulantien verlassen darf.

Zusammenfassung. Einleitender Überblick über die Häufigkeit der Embolien in den letzten 30 Jahren im gesamten akademischen Krankenhaus und in der chirurgischen Klinik Heidelberg. Darstellung der Durchführung der Prophylaxe bei operativ behandelten Kranken seit Einführung der Antikoagulantien vor 5 Jahren. Aufzeigen der Ergebnisse bei 2500 Fällen. Vergleichende Untersuchungen mit Dicumarinen und Heparinoiden bei Eingriffen an der Prostata.

Résumé. Fréquence des embolies durant ces dernières 30 années dans les cliniques universitaires de Heidelberg. Description de la manière de conduire la prophylaxie chez les opérés depuis l'introduction des anticoagulants, il y a 5 ans. Résultats dans 2500 cas. Etude comparatives avec les dérivés du dicoumarol et des héparinoïdes lors d'opérations sur la prostate.

Summary. Report on the frequency of embolism during the past 30 years, collected from all university clinics in Heidelberg. Description of the prophylactic operated patients since the introduction of anticoagulants 5 years ago. Results of 2500 cases. Comparative studies of dicumarol derivates and heparinoids in operations of the prostatic gland.

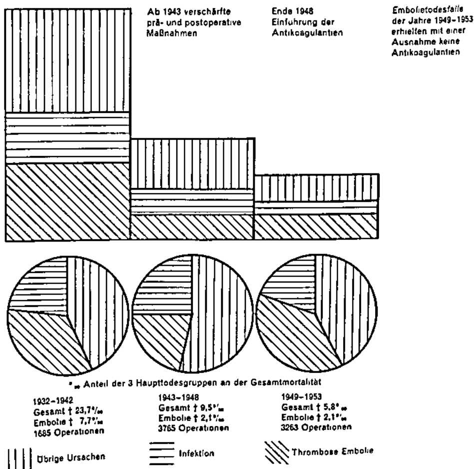
Zur Verhütung der tödlichen Lungenembolie

(Ausstellung)

W. R. Merz

Universitätsfrauenklinik Basel (Schweiz) – Direktor. Prof. Th. Koller

A. Postoperative Mortalität 1939–1953, nur großere Operationen



Die bereits durch konservative Maßnahmen erreichte niedrige Mortalität an Lungenembolie konnte durch die Einführung der antikoagulierenden Thrombosebehandlung 1948 nicht weiter gesenkt werden.

B. Lehre aus 500 verschuldeten tödlichen Lungenemboliefällen (In- und Ausland)

1. Beseitige die tödliche Wirkung der Lungenembolie, um überhaupt mit einer Behandlung einsetzen zu können! Dies erreichst Du durch die lückenlose internmedizinische präoperative Abklärung und Behandlung, verbunden mit einem voroperativen Ausruhen der Patienten während 1–2 Wochen.

2. Bei der antikoagulierenden Therapie immer mit Heparin beginnen, in der Regel nie mit weniger als 40 000 IE pro Tag. Keine Antikoagulantientherapie kürzer als 3 Wochen. Überprüfe immer die Technik der Kontrollmethoden des Laboratoriums.

3. Bei konservativer Therapie strikte Bettruhe einhalten, bis der Patient 3 Wochen ohne Temperatur und Pulsreaktion gelegen ist, wobei der Puls wieder die normale Lage erreichen muß.

4. Fahnde täglich nach Thrombosezeichen, dann wirst Du von tödlichen Lungenembolien selten überrascht. Im Zweifelsfall behandeln, als ob eine thrombotische Erkrankung vorhanden wäre.

5. Fördere die Thromboseprophylaxe mit allen Dir gut vertrauten Maßnahmen (konservative bzw. antikoagulierende Prophylaxe).

Zusammenfassung. Es werden Maßnahmen, die zur Verhütung der Lungenembolie und insbesondere deren tödlicher Wirkung dienen, in Erinnerung gerufen.

Résumé. L'auteur rappelle les mesures employées pour prévenir l'embolie pulmonaire, et surtout son issue fatale.

Summary. The author reviews the measures likely to succeed in preventing pulmonary embolism and particularly its fatal outcome.

The Incidenc of Thrombosis and its Sequelae in Certain Districts of Sweden

J. E. Gjores

Department of Surgery (Head· Prof. J. P. Strombeck), Serafimerlasarettet, Stockholm (Sweden)

It is well known, particularly through the investigations of *Birger* (1, 2) and *Bauer* (3), that a deep venous thrombosis is often followed by a more or less chronic stage. This stage is characterized by swelling, induration and discoloration of the leg, leg ulcers, varicose veins and a number of subjective complaints. The incidence of such sequelae in series of hospital patients is fairly well established, e g. *Zilliacus* (4) and *Höjensgård* (5).

In order to ascertain the incidence of venous thrombosis and the nature of its sequelae in the general population, I made an investigation in several districts of Sweden. An account of the results in four of these districts is given in the following.

A questionnaire was sent to persons born before 1934 The subject was asked whether he had had thrombosis, thrombophlebitis or any such leg complaints as swelling, ulcers or varicose veins A personal examination was made of all those who answered in the affirmative to either of the first two questions, as well as of those with suspected leg complaints, the total number amounted to about 1100. The questionnaire was sent to altogether 8560 persons, an answer was received from more than

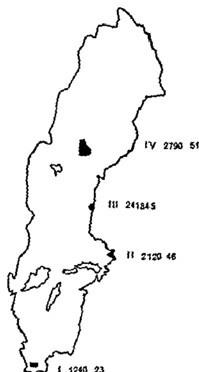


Fig 1. The districts investigated. Number of persons investigated and number of cases of thrombosis

80%. Of these, 183—i.e., 2.1%—had a history of deep venous thrombosis. Only definite cases of thrombosis were included in the subsequent investigation. The diagnosis was often evident from the history, and in the great majority of cases a copy of the case record was obtained from the hospital or the physician attended by the patient.

The four districts were: Dalby in the south of Sweden (I), Vaddo in central Sweden (II), Hudiksvall in southern Norrland (III) and Junselo in Norrland (IV). Their geographical position, as well as the number of persons investigated and the number of cases of thrombosis in each district are shown in fig. 1.

The thromboses occurred between 1897 and 1954 (table 1).

The cause of thrombosis was found to be surgical operations in 24%, childbirth or gynæcological operations in 55%, and medical diseases in 9%; in 12% the thrombosis was spontaneous (table 2). Of the *gynæcological operations*, 11, i.e. 6% of the whole series, were laparotomies (fig. 2). The percentage figures for thrombosis in the surgical and obstetric-gynæcological cases were almost the same in all four districts, whereas there were slight differences with regard to the other two types.

Table 1
Distribution of cases of thrombosis according to year

Date of thrombosis	Number	%
Before 1900	1	1
1900–1910	7	4
1910–1920	13	7
1920–1930	40	22
1930–1940	51	28
1940–1950	57	31
1950 and later	14	7

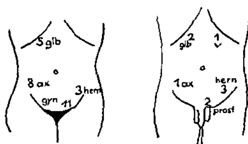


Fig. 2. Laparotomies and thrombosis. Operations on: glb = gallbladder, v = stomach, ax = appendix, gyn = female sex organs, prost = prostatic gland, hern = hernias.

Table 2
Causes of thrombosis

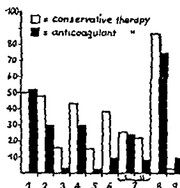
	Women	Men	Total	%
Surgical operations and accidents	28	16	44	24
Childbirth and gynæcological operations.	100	—	100	55
Medical diseases	10	7	17	9
Spontaneous thrombosis . .	15	7	22	12

As far as the sex incidence is concerned, there were 153 more men than women in the whole records, whereas the cases of thrombosis consisted of 153 women and 30 men. The predominance of women is partly explained by the fact that obstetric-gynæcological factors were responsible in 55% of the cases, but an excess of women could be noted in the other groups as well (table 2).

The majority of thromboses occurred before the introduction of anticoagulants. Only 22% of the patients had been given such therapy. The anticoagulant therapy was given at 14 different hospitals and, unfortunately, was not altogether uniform. It is therefore impossible to draw any definite conclusions with respect to the role played by such treatment in the prevention of sequelae. Swelling after exertion and slight chronic swelling were present in 49% of the cases and massive chronic œdema in 43%. Ulcers of the leg were found in 32% of the cases. In this category, some effect of anticoagulant therapy could be discerned. Leg ulcers were present in 38% of the conservatively treated cases, but in only 10% of those treated with anticoagulants. However, in my opinion (6), leg ulcers may make their first appearance 10–20 years after the primary thrombosis; consequently, such sequelae may still occur in some of the patients given anticoagulants. Postthrombotic varicose veins were present in 25% of the cases. Subjective discomforts in the form of pain, cramp, numbness, or a feeling of heaviness or fatigue were the most common sequelae.

Table 3
Postthrombotic sequelae

	Number	%		Number	%
1. Swelling after exertion, slight chronic swelling	92	49	7. I. Postthromb varicose veins	45	25
2. Massive chronic œdema	79	43	II. Exacerbation of prethrombotic varicose veins	34	19
3. Induration	21	11	8. Pain, cramp	120	66
4. Discoloration	72	39	9. Numbness, tingling	29	16
5. Eczema	20	11	10. Heaviness, fatigue	72	39
6. Leg ulcers	59	32	11. Some kind of subjective complaints (8, 9, 10)	152	84
			12. Normal lower legs	7	4



9 = normal lower legs.

Table 4
Primary complications and late recurrences

	Number	%
Pulmonary embolism	30	16
Thrombosis in other leg	30	16
Late recurrence	18	10

Table 5
Social consequences

Working capacity	Conservative therapy %	Anticoagulant therapy %	Total %
Unaffected . .	34	35	38
Temporarily decreased	9	7.5	10
Perm. slightly decreased	39	35	38
Change of occupation	5	2.5	4
Change of post . .	6	0	5
Extra help .	15	0	11
Complete incapacity	5	7	6

Subjective complaints of some kind were present in 84% of the cases (86% of those conservatively treated and 73% of those given anticoagulant therapy); see table 3 and fig. 3. Only 7 persons (4%) had completely normal lower legs and no subjective discomforts.

With regard to the primary complications, there was a history of pulmonary embolism in 16% of the cases, and spreading of the thrombotic process to the other leg in 16%. A late recurrence of thrombosis took place in 10% of the cases (table 4).

The object of the present investigation was not only to ascertain the incidence of postthrombotic sequelae, but also to obtain an idea of the extent to which the working capacity of the individual was affected Since no objective standards were available, it was necessary to base the evaluation on the statements made by the individuals concerned.

Only 38% of the whole records considered their working capacity to be entirely unaffected Some difference could be noted between those who had been treated conservatively and those given anticoagulant therapy. Thus, 34% of those in the former group stated

capacity was found in 34% of the cases, no difference being present between the groups given the respective forms of treatment. This slightly decreased ability implied that the subject had to take it easy and was obliged, for example, to make frequent pauses in his work, or to sit down when his leg felt too uncomfortable This degree of disablement did not, however, affect the financial situation of the individuals in question.

In 4% of the cases, the postthrombotic sequelae had necessitated a change of occupation, and 5% were forced to seek another post. In 11% of the cases, extra help was necessary, and 6% were entirely incapable of work (table 5). The small incidence figures for the group forced to change occupation and post, respectively, are mainly to be ascribed to the preponderance of women in the records. They consisted chiefly of married women looking after their homes. Moreover, there was a somewhat larger number of women not working outside their homes in the rural districts (I, II and III).

Table 6
Economic effects

Financial situation	Conservative therapy %	Anticoagulant therapy %	Total %
Income unchanged . .	56	63	58
Income decreased . . .	6	8	7
Extra expenses	11	0	9
Disability, pension . .	*3*	*10*	*4*

The economic effects were as follows. In 58% of the cases, the financial situation was stated to be unchanged, whereas 8% had a permanent decrease in their income. In 9% the expenses were increased owing to the necessity of extra help, and 4% were pensioned owing to postthrombotic sequelae (table 6).

In view of the results of the investigation, it certainly appears justified to denote thromboembolism as a disabling social disease.

1. *Birger, I.:* Nord. Med. 10, 1240 (1941). – 2. *Birger, I.* Acta chir. scand. 96, suppl. 129 (1947). – 3 *Bauer, G.:* Acta chir. scand. 86, suppl. 74 (1942). – 4. *Zilliacus, H.:* Nord. Med. 37, 624 (1948). – 5. *Hojensgard, I C.:* Angiology 3, 42 (1952) – 6. *Gjores, J. E.* Svensk Kir. Foren. Forh. 10, 62 (1952).

Summary. The population of four different parts of Sweden has been examined as regards the incidence of thrombosis, its sequelae and possible social consequences. In all 8560 persons have been examined. Questionnaires have been sent to those born before 1934 More than 80% answered. The frequency of thrombosis was but little varying, about 2.1% in all districts having had a deep thrombosis. Looking at the causes we found a dominance for childbirths and gynæcological operations of 55%. 24% were due to surgical operations, 9% to medical diseases and 12% were spontaneous.

22% of the thromboses had been treated with anticoagulants, but do not differ from the rest as regards the sequelae.

Among the postthrombotic sequelae we found swelling of the leg in 49%, leg ulcers in 32%, pain and fatigue in 84%. As for the social consequences incapacity for work was found in 6% and reduced capacity in 34%

Zusammenfassung. Die Bevolkerung vier verschiedener schwedischer Bezirke wurde in bezug auf die Frequenz, die Folgeerscheinungen und die sozialen Konsequenzen der Thrombosen untersucht. Die Untersuchung umfaßte 8560 Personen. Frageformulare wurden an vor 1934 geborene Personen gesandt, davon wurden über 80% beantwortet. Die Thrombosefrequenz variiert nur wenig, 2,1% in samtlichen Bezirken wiesen eine tiefe Thrombose auf Als Thromboseursachen dominierten Geburten und gynakologische Ope- [illegible] zug auf die Folgen.

Unter den postthrombotischen Folgeerscheinungen fand man Ödeme in 49%, Beingeschwure in 32%, Schmerzen und Ermüdung in 84% der Falle. 6% waren ganz arbeitsunfähig, und 34% waren nicht voll arbeitsfähig.

Résumé. La population de 4 différentes régions suédoises a été examinée en ce qui concerne la fréquence, les *séquelles et les conséquences sociales des thromboses.* L'examen

comprenait 8560 personnes. Des questionnaires ont été envoyés à des personnes nées avant 1934. Plus de 80% ont répondu. La fréquence de la thrombose profonde ne variait que très peu, 2,1% dans toutes les régions. La plupart des thromboses étaient causées par

douleurs et fatigue dans 84%. 6% étaient incapables de reprendre le travail, 34% avaient une capacité réduite de travail.

Discussion

operation, was made in a series of 300 severe cases. When first admitted to the hospital, all the patients had marked œdema with associated ulceration of an average duration of 9 years.

In 222 cases (74%) the leg remained healed and the patients were entirely asymptomatic.

In 78 cases (26%) the œdema and ulceration recurred on one or more occasions. The causes of recurrence were found to be the following valvular incompetence in superficial venous trunks (31 times), arterial insufficiency (16 times), cardiac incompetence with associated œdema (14 times), neglect and poor personal hygiene (8 times), cause unknown (9 times). In more than half of the cases with recurrences, correction of the causative factor resulted in freedom from symptoms during the remainder of the 3 year period.

$^4/_5$ of the recurrences took place during the first year following the operation, and the remaining $^1/_5$ — with one exception — during the second year.

The Thrombo-embolic Disease and its Sequelae

H B J. Zilliacus

The University Hospital for Women, Helsinki (Finland) - Chief Prof. A Turunen

During the years 1946–1948, I had the opportunity of making a survey of thrombo-embolic diseases, this survey being based on five years' hospital records from ten different hospitals in Sweden and from the University Women's Hospital in Helsinki. Anticoagulant therapy had then been practised sporadically for some years but was steadily increasing. With the exception of post-investigations concerning post-thrombotic sequelae, which for the most part I carried out personally, this survey was produced at the desk, without any great personal clinical experience of the question of the thrombo-embolic disease. I make this confession with a certain satisfaction, now that I have been able to establish, after several years' clinical practise, that the conclusions reached in my theoretical, statistical investigations, made 6–7 years ago, have proved to be correct.

The ten years 1940–1950 were a critical period for the treatment of thrombo-embolic diseases in Sweden and Finland. Only too often hospital records were found giving the classical picture and development of a conservative treatment of deep thrombosis in the lower extremities: long periods of confinemen

spreading of the thrombosis to the other leg,

rate of mortality. Examinations concerning th

sombre picture. Chronic swellings, induration, eczema or chronic leg ulcers occurred in 80-90% of the cases. The social and economic inconveniences in this connection were considerable. The picture started to change as soon as active anticoagulative treatment began to be used. Some hospitals took the lead, but soon a marked decrease in complications in cases of deep thrombosis could be seen everywhere. The changed situation is best shown in tables 1-5. The favourable picture concerning the treatment of acute deep thrombosis with anticoagulants is even more favourable today. Glad as I am to see now the quick, complication-free recovery from an acute thrombosis, it is none the less sad, when dealing with a patient with a chronic post-thrombotic condition dating from the time before treatment with anticoagulants, to have to recommend a treatment that aims only at preventing a worsening of a condition that is already nearly unbearable.

Similar experiences have now occurred in most civilized countries

Definition: The term "deep thrombosis" means a thrombosis localized in the deep veins of the lower extremities, regardless of whether it is inflammatory (thrombophlebitis) or non-inflammatory (phlebothrombosis). The term "thrombo-embolic disease" means the formation of a deep venous thrombosis in the lower extremity which is, or may be, the cause of a pulmonary embolism. According to most authors, deep phlebothrombosis is far more common than deep thrombophlebitis Both conditions give rise to similar post-thrombotic sequelae, whereas a thrombosis in a superficial vein, if not combined with a deep thrombosis, usually heals without any discomforts in the future

The etiology of the typical deep thrombosis in the lower extremities is still unclear, despite intensive research throughout the world. The three main classical causes. changes in the blood's composition, retardation of the speed of flow and injuries to the endothelium, have been given additional support especially through the following observations: the intravascular clumping of erythrocytes following trauma, infection or radiation; frequent thrombo-embolic attacks in cases of latent heart disease, high frequency of thrombosis in

ed veins as in the case of superficial varicose veins.

Pathogenesis Pathologists nowadays agree that the majority of deep thrombi begin distally to the popliteal vein, usually in one of the deep veins of the calf. A primary thrombosis does not arise in the femoral vein. Where this appears to be the case, the thrombus has either originated in the deep veins of the adductor region or is a continuation of a thrombosis in the veins of the calf. Primary thrombosis is not uncommon in the plantar veins or in the veins of the pelvic region, especially in obstetrical cases or in operations in the lower abdominal or pelvic regions.

The frequency of the thrombo-embolic disease varies according to geographical region

after operation is applied the figure is reduced to about 0 5%.

The significance of an early diagnosis of a deep thrombotic process is clearly shown when comparing cases treated conservatively and cases treated with anticoagulants

due to the fact that the inferior vena cava is situated to the right of the spinal column. Moreover, left-sided thrombosis is far more common in females than in males, probably

Table 1

Comparison of conservative and specific treatment of thrombo-embolic disease as reported in current literature; recumbency time, mortality, spreading to the other leg, progression from lower leg to high

	Conservative treatment	Specific treatment
Recumbency time	6 weeks	3–8 days
Fatal pulmonary embolism		
Surgical and operative gynæcological cases	20.2%	1.2–1.5%
Medical cases	12.1%	
Obstetrical cases	3.6%	scarcely any
Spreading to the other leg	30.0%	1.4%
When diagnosed in the calf spreading to the thigh	in 4 out of 5 cases	practically none

Table 2

The post-thrombotic sequelae as observed at follow-up examination of 484 cases treated conservatively and of 387 cases treated with heparin during the acute stage of the deep-seated thrombosis

	Conservatively treated cases	Cases treated with heparin	
		Thrombosis limited to the calf	Thrombosis extended to the thigh
Time elapsed between acute thrombosis and follow up varying between less than 1 year (only a few cases) to more than 10 years for conservatively treated and between 2 and 5 years for cases with heparin	Cases *Bauer*, 1942 145 *Homans*, 1946 156 *Zilliacus*, 1946 183 in all 484	Cases *Bauer*, 1946 76 *Zilliacus*, 1946 130 in all 206	Cases *Bauer*, 1946 27 *Zilliacus*, 1946 154 in all 181
Leg normal	less than 10%	60–80%	15–50% (*Bauer*, *Zilliacus*)
Pain, swelling of the leg after exertion or mild chronic swelling only	10–20%	20–25%	20–40%
Chronic severe œdema	60–90%	14% (*Zilliacus*)	27–35%
Chronic induration and ulceration	60–75%	7% (*Zilliacus*)	25% (*Zilliacus*)
Post-thrombotic sequelae in both legs	in 30 cases out of 183 (*Zilliacus*)	none (*Zilliacus*)	in 3 cases out of 154 (*Zilliacus*)

Table 3

Distribution according to clinic, sex, average age at follow-up examination of 680 cases of earlier deep thrombosis investigated (*Zilliacus*, 1947)

Clinic	Number	Females	Males	Average age at follow-up
Obstetrical and gynæcologic	420	420	–	45
Surgical	189	83	106	54
Medical	71	38	33	51
Total	680	541	139	50

Table 4

The post-thrombotic sequelae as observed on follow-up examination of 680 cases of deep venous thrombosis treated conservatively 6–14 years earlier (*Zilliacus*, 1947)

Post-thrombotic sequelæ in the lower extremity	Obstetrical and gynæcological cases in all 420		Surgical and medical cases in all 260	
	Number	Percentage of 420	Number	Percentage of 260
Normal	33	8	15	5
Slight chronic swelling of lower leg or swelling after exertion	61	15	18	7
Chronic severe œdema	306	73	211	81
Chronic discoloration, induration, eczema	261	62	135	52
Leg ulcers, chronic or recurrent	79	19	57	22
Pain, cramp, sensation of heaviness in the leg	367	87	234	90
Post-thrombotic changes present in both legs	78	18	53	20

Table 5

Social drawbacks caused by post-thrombotic sequelae to patients who suffered from thrombosis 6–14 years ago (*Zilliacus*, 1947)

Number of cases	510
Recumbency time due to thrombosis, average in days	35
Number of recurrences	78
Patients employing extra help during hospital stay	133
continuously	127
Patients changing profession or work	81
Patients completely disabled	54

because in conditions such as pregnancy, childbirth and gynæcological diseases, the venous flow, which is normally poorer from the left leg, is subjected to further influences disposing to thrombosis. There is also a distinct correlation between left-sided thrombosis and post-thrombotic conditions Chronic swelling of the lower leg, indurations and leg ulcers are far more common in the left than in the right leg, a fact which is especially apparent in women

Prophylaxis The frequency of thrombo-embolic attacks can be reduced to a minimum by early ambulation and active movement therapy. With the use of these measures, the frequency of deep seated thrombo-embolism at the University Women's Hospital in Helsinki during the year 1953 was 21 cases of thrombo-embolism among 3634 deliveries and 9 cases among 1890 gynæcologically operated patients. There were no deaths from thromboembolism. General prophylaxis with anticoagulants after deliveries or operations does not seem to be advised, partly because of the resulting increased work for the personnel and the laboratory and partly because of bleeding hazards. In cases where thrombosis has occurred earlier, however, active anticoagulant prophylaxis certainly seems of value.

Specific anticoagulant therapy has greatly changed the course of the thrombo-embolic disease, as is evident from tables 1–5

Besides the greatly reduced figure for fatal cases of pulmonary embolism, the most important change following specific anticoagulant therapy has been in *post-thrombotic sequelae*. It is many years since attention was first drawn to the fact that chronic lesions in the lower extremities, such as swelling, indurations and leg ulcers, were often simply a sequel of deep thrombosis. We now know that a deep thrombosis in the lower extremity, involving both the calf and the thigh, is accompanied by chronic post-thrombotic changes.

Summary. Early ambulation and mobilization after operation and delivery have reduced the frequency of thrombo-embolism to a minimum. Because the still unknown origin of thrombo-embolism prevents a premature diagnosis of a future thrombotic process, and because a general anticoagulant prophylaxis of the disease is not possible (administrative difficulties and bleeding hazards), a certain number of cases of deep thrombosis in the lower limb will still occur. The frequency is about 1% after gynæcological operations and 0.5% after delivery. Conservative treatment, which today is equal to no treatment at all, of a *deep thrombosis will cause an embolic attack in about 20% and an inevitable crippling* post-thrombotic state in the lower limb in 85% of the thrombotic cases. These sequelae can be prevented only by an early diagnosis of the deep thrombosis followed by an immediate anticoagulant therapy.

Zusammenfassung. Frühzeitige Mobilisierung und Frühaufstehen nach Operationen und Entbindungen haben die Häufigkeit von Thrombose und Embolie auf ein Minimum reduziert. Da die Ätiologie noch unbekannt ist, ist das Auftreten eines thrombotischen Prozesses nicht vorauszusehen. Eine routinemäßige Prophylaxe ist aus technischen Gründen und wegen der Blutungsgefahr nicht möglich. Aus diesen Gründen werden immer noch eine gewisse Zahl von Fällen mit tiefen Thrombosen der unteren Gliedmassen vorkommen. Die *Häufigkeit nach gynäkologischen Operationen ist ungefähr 1% und nach Entbindungen* 0,5%. Die konservative Behandlung einer tiefen Thrombose muß heute als ebenso gut wie gar keine Behandlung angesehen werden. Sie ist in 20% der Fälle von Embolien und in 85% der Fälle von einem die Bewegungs- und Leistungsfähigkeit schwer beeinträchtigenden postthrombotischen Zustand gefolgt. Diese Folgen können nur durch Frühdiagnose der tiefen Thrombosen und sofort einsetzende Behandlung mit Antikoagulantien verhütet werden.

Résumé. La tendance actuelle de permettre aux malades un lever précoce après des opérations ou des accouchements a réduit la fréquence des thromboembolies à un minimum. Comme nous n'en connaissons pas l'étiologie, la manifestation d'un processus thrombotique n'est pas prévisible. Une prophylaxie de routine n'est pas possible pour des raisons techniques et à cause des dangers d'hémorragies. C'est pourquoi il y aura encore toujours un certain nombre de cas de thromboses profondes des membres inférieurs. La fréquence est d'environ 1% après des opérations gynécologiques et de 0,5% après des accouchements. Appliquer un traitement conservateur lors d'une thrombose *profonde consiste* à ne point

application de la thérapie par les anticoagulants.

The Treatment of the Second Stage of Deep Phlebothrombosis in the Lower Extremities

Inge Birger, Arlov (Sweden)

It is today generally acknowledged that the acute stage of thrombosis during the preanticoagulantic time generally was followed by a stage of venous insufficiency, which I would prefer to call secondary-thrombotic instead of post-thrombotic.

The secondary-thrombotic stage is characterized by œdema, induration, eczema and ulcer of the leg. It is now known that the lumen of the thrombosed vein generally will be more or less completely reconstructed, but in a few cases obliteration will remain. Both alternatives will result in insufficiency.

Making a statistical analysis of 350 patients I (1) found that 36% had had an interval free of symptoms. It is impossible to fix definitely the time when the intermediary stages,

:

time will elapse before appearance of chronic œdema, and in all cases before that of the climax, the ulcer. How can that be explained?

Raivio (6) has done an anatomic analysis showing the localization of the communicants (the veins which connect the superficial system of veins with the deep one). He found on the leg a medial, a lateral, an anterior and a posterior group of communicants.

It is quite clear to me, that the typical cutaneous and subcutaneous pathologic disorders do not appear, before the communicant-insufficiency is a fact If the valves of the communicants have been destroyed already in the primary stage, the leg will never be free of œdema and the ulcer will come already during the first year. What happens patho-physiologically?

Hojensgård and *Sturup* (3, 4) have through direct measuring of vein-pressure come to the conception, that the pressure in the leg, in the upright position, is practically equal to that of a water column from the heart-level to the point of measuring, that the pressure will decrease considerably by walking, when the deep veins are in normal function, that the pressure does not decrease in case of deep venous insufficiency, and that this will not be altered by a thrombotic or operative obliteration of the popliteal or femoral vein.

The normal decrease of pressure during walking is the result of the "muscle-pump". At every stroke of "the pump" there will however be an initial increase of the pressure, which most certainly will be considerable when the muscles are strained. The increased pressure will through the insufficient communicant reach the uttermost part of its region, the subcutaneous and cutaneous tissue. When deep veins also are insufficient the high intradermal pressure is constant in upright position, and it is then clear that there will appear disorders in the drainage-regions of the communicants, from œdema to complete stasis with necrosis. The insufficient communicant will also transmit the high vein-pressure to the great and

veins to

"lake",

ly when

the œdema is eliminated or the ulcer healed.

In my opinion the leg ulcer consequently is primarily caused by insufficiency of the communicants. This will pertain to secondary thrombotic as well as to primary varicose ulcers. If this presumption is correct the leg ulcer would have a low position, where the pressure is highest, and especially close to a communicant. This is also the case

Table 1
Position of leg ulcer in %

Type of leg ulcer	Medial	Lateral	Anterior	Posterior	Small of leg
Secondary thrombotic, 286 legs . .	81.8	13.0	4.2	1.0	91
Primary varicose, 301 legs	78.9	18.4	2.5	0 3	98

For several years I have observed the close connection between the communicants and the indurated tissue outside which the ulcer is situated. *Cockel* and *Jones* (2) have after their own observations described "the ankle blow-out syndrome" My own experience corresponds entirely to theirs. The word blow-out is very suggestive and ought to be used.

During 1953-1954, on 76 operated legs I observed 72 to have 152 blow-outs, 85% on the medial side and 5% on the lateral In the small of the leg were 78 blow-outs, that is more than one per leg

Therapy

As a consequence of what was said before, the most important consideration in the therapy is to prevent œdema, induration, eczema and ulcer, and to treat these disorders when established.

As the leg œdema depends on the vein pressure, and this being a direct function of the hydrostatic pressure, every effort which reduces this pressure is of importance. *Luke* (5) has expressed this thus, that the patient has to learn ' a new way of life", i.e., the patient has to avoid all unnecessary standing, always sitting or lying down as soon as the circum-

a rubberstocking if the tendency to œdema is small. Induration-ulcer is successfully treated with compression-bandage.

From what I have said of the importance of the communicants in the pathogenesis of induration-ulcer, it is easily understood that the main effect of the compression-bandage is to close the leaking communicants. It is selfevident that this purpose is reached in still higher degree by covering the ulcer region with a rubber sponge or adhesive tapes. Circumcision of the ulcer as well as the radical excision, with subsequent skin transplantation, has evidently the same effect. In the former case the liberated ulcer-bed is pressed against the leaking communicant, and in the latter case the communicant cannot escape resection.

When operating on the vein system one must keep in mind, that the main object is to prevent leg ulcers, and to prevent relapse when healed. By operating on primary varicose legs I have come to the fixed opinion that the method to give a lasting result is radical extirpation of varicose veins with simultaneous ligation of the insufficient communicants. In consequence of this I have dared to use practically the same method of operating on

some necrosis will appear in the incision edges. This is however of small importance because of the improved circulation, caused by elimination of the insufficient communicant and the indurated tissue. The incisions, not primarily healed, will soon heal during the necessary compression-bandaging.

Today my patient-material does not permit me to fully establish the great importance of the communicant-resection. But when this can be done it will be selfevident that the in-

sufficient communicants, which are easely located by Roentgen-examination, have to be resected already before induration-ulcer has appeared.

1. *Birger, I.*: Acta chir. scand. 95, Suppl. 129 (1947). – 2. *Cockett, F. B.*, and *Jones, D. E. J.*: Lancet 264, 17 (1953). – 3. *Höjensgård, I. C.*, und *Stürup, H.*: Acta physiol. scand. 27, 49 (1952). – 4. *Höjensgård, I. C.*, and *Stürup, H.* Acta derm.-venereol. (Stockh.) 32, 169 (1952). – 5. *Luke, J. C.*: Canad. med. Ass. J. 61, 270 (1949). – 6. *Bauno, E. V. L.* Ann. Med. exp. Biol. Fenn. 26, Suppl. 4 (1948).

Summary. During the pre-anticoagulantic time the acute stage of thrombosis was commonly followed by a second, of venous insufficiency with œdema, induration, eczema and ulcer of the leg.

When the deep veins are in normal function the pressure of same will, during walking, sink below the hydrostatic. This will *not* occur in case of insufficient valves. Thrombotic or operative obliteration of the popliteal or femoral vein does *not* alter this fact (*Stürup* and *Höjensgård*). The formation of induration-ulceration in defined positions is due to local insufficiency of communicating veins. By operations I have found good correspondence between the positions of ulcerations and communicating veins.

The object of the *treatment* will consequently be the stopping of guilty communicating veins. This is *conservatively* made by compression bandage (*Jaeger's* bandage) and *operatively* by extirpation.

Zusammenfassung. Während der Zeit vor der Antikoagulantientherapie folgte auf die akute Thrombose gewöhnlich ein sekundäres Stadium von venöser Insuffizienz mit Ödem, Induration, Ekzem und Ulcus cruris.

In normal funktionierenden tiefen Venen sinkt der Druck beim Gehen unter den hydrostatisch bedingten, was bei Klappeninsuffizienz *nicht* der Fall ist. Thrombotische oder operative Obliteration der V. poplitea oder femoralis ändert *nichts* an dieser Tatsache (*Stürup* und *Höjensgård*). Bedingung für die Induration-Ulcus-Bildung an bestimmten Stellen ist die lokale Insuffizienz der Vv. communicantes. Bei Operationen habe ich gute Übereinstimmung zwischen der Lage der Geschwüre und der Vv. communicantes festgestellt.

Ziel der *Therapie* ist demnach die betreffenden Vv communicantes zu veröden, was *ohne Operation* mittels Kompressionsbandage (Bandage von *Jaeger*) und *chirurgisch* durch deren Exstirpation erreicht wird.

Résumé. Avant l'époque des anticoagulants, la thrombose aigue était suivie généralement d'une insuffisance veineuse avec œdème, induration, eczéma et ulcères aux jambes.

Dans les veines profondes ayant une fonction normale à la marche, la pression descend au-dessous de la pression hydrostatique, ce qui *n'est pas* le cas lors d'insuffisance des valvules. L'oblitération thrombotique ou opératoire des veines poplitée ou fémorale ne change *rien* à ce fait. L'insuffisance locale des veines communiquantes représente la condition nécessaire à la formation d'une induration ou d'un ulcère.

Au cours d'opérations j'ai constaté la relation existant entre les ulcères et les veines communiquantes

Le traitement doit donc consister à obstruer les veines communiquantes en question. On peut atteindre ce but *sans opération* par compression à l'aide d'un bandage (le bandage de *Jaeger*) ou *par intervention chirurgicale* en extirpant la veine.

L'évaluation des séquelles de phlébite après traitement anticoagulant

A propos de 100 observations personnelles

C. Bourde, J.-P. Medvedowsky et A. Jouve

Consultation de Cardiologie, Hôpital de la Conception, Marseille (France) – Directeur: Prof. A. Jouve

Toute étude rigoureuse des séquelles de phlébite devrait nécessairement comporter, en plus de l'examen clinique, une investigation phlébographique, voire artériographique, la recherche des pressions veineuses ambulatoire et au repos, des tests biologiques (viscosité, coagulabilité sanguines), enfin des examens anatomo-pathologiques.

Le but de notre article est plus modeste. Nous nous sommes proposé d'étudier l'état de 100 malades choisis au hasard parmi les quelque 500 cas que l'un de nous (C. B.) a traités pour maladie thrombo-embolique par les anticoagulants pendant la période allant de mars 1949 à juillet 1953.

Notre travail repose sur des *constatations purement cliniques, confrontées dans près d'un quart des cas avec les constatations phlébographiques, des séquelles observées au moins un an et au plus cinq ans après le premier traitement anticoagulant que ces malades ont reçu.*

En nous livrant à cette enquête sur les séquelles de phlébite, nous avons mesuré l'importance relative qu'il fallait attribuer à de multiples facteurs:

1. Aux *antécédents de thrombose veineuse* que pouvaient déjà présenter certains des malades que nous eûmes à traiter.

2. Aux *éventuels traitements* du même ou d'un autre ordre subis par ces malades pour améliorer leur état veineux dans les mois ou les années qui ont suivi le premier traitement anticoagulant (chirurgie veineuse, cures thermales etc.).

3. A l'existence d'*autres causes de gêne fonctionnelle* au niveau des membres inférieurs: séquelles de fractures, artérite, etc. ou, plus souvent encore, troubles fonctionnels prémenstruels, et surtout cellulite. A cet égard, on note un échange évident de mauvais procédés entre les séquelles de phlébite et les troubles ovariens.

4. A la *saison et à l'heure* de notre examen.

5. Au *mode d'existence des malades*

6. Enfin et surtout, nous avons accordé une importance particulière *au siège et à l'étendue apparents qu'occupait la thrombose* au moment où le malade fut traité, au *stade* en somme où le traitement fut entrepris.

En revanche, nous n'avons que peu tenu compte.

7. Du *sexe* et de l'*âge* des malades, qui n'ont aucune influence apparente sur la qualité des résultats. En vérité, les veines paraissent vieillir mieux que les artères.

8. *De la cause déclenchante de la thrombose.* En matière de siège initial et d'évolution, la thrombose veineuse tient compte de façon imprévisible et changeante des circonstances de son apparition.

9. On s'étonnera peut-être si nous avons relativement peu tenu compte des *modes respectifs de traitement anticoagulant appliqués.* En fait, ces 100 malades ont tous été traités et suivis par un seul d'entre nous à qui ils avaient été confiés. En principe, ils ont tous reçu un traitement, en accord avec les impératifs de cette thérapeutique. Les médicaments employés ont été: l'héparine intraveineuse et, à l'exception du sel de lithium de la dicoumarine, les divers dérivés du dicoumarol commercialisés en France, avec les contrôles biologiques sanguins que l'usage de ces médications implique.

Au total, en tenant compte de ces divers critères d'appréciation, nous nous sommes efforcés d'établir une équitable moyenne. Notre enquête a un but essentiellement pratique, qui se propose de rechercher les *incidences d'ensemble des séquelles de phlébite sur l'existence des malades* d'un bout de l'année à l'autre.

Quand on saisit la multiplicité des nuances qu'il faut introduire dans l'estimation des séquelles et combien il faut se garder ici de prétendre à la rigueur scientifique, on n'ose assigner aux statistiques, dans ce domaine, plus qu'une valeur d'indication. En ce qui concerne les signes fonctionnels, on sait avec quelle circonspection ils doivent être jugés. Tel *malade peut avoir intérêt à les grossir, tel autre à les minimiser. Nous regrettons* de n'avoir pu effectuer dans tous les cas une phlébographie, de n'avoir pas pratiqué les tests de pression veineuse ambulatoire. Ces examens, dans l'état actuel des choses, peuvent seuls conférer une note rigoureusement objective à l'évaluation des séquelles. En cas d'expertise médico-légale, par exemple, il est difficilement admissible qu'on puisse s'en dispenser.

La phlébographie. – Les phlébographies que nous avons effectuées chez 23 malades nous ont montré le *manque fréquent de parallélisme entre les séquelles phlébographiques et les séquelles cliniques.* On peut dire que cette discordance met en cause tout ce que l'on sait ou croit savoir de la physio-pathologie des phlébites et de leur troubles consécutifs.

Etude analytique et statistique de notre matériel d'étude. – Le tableau 1 résume les considérations statistiques auxquelles on peut se livrer à propos des résultats du traitement anticoagulant dans les thromboses veineuses.

Tableau 1. Statistique

Stade auquel le traitement fut entrepris	Nombre de cas: 100 66 ♀, 34 ♂	Traitement employé*		Resultats immédiats		Resultats tardifs	
Stade I	12 ♀, 3 ♂ } 15	H + Tr	7	excellents	8	excellents	12
		H + Ac	1	très bons	5	très bons	1
		H seule	3	bons	1	bons	2
		Tr seul	2	médiocres	1	médiocres	0
En moyenne, revus 2 ans et 5 mois après		Ac seul	1	mauvais	0	mauvais	0
		Chir	0				
Stade II	25 ♀, 9 ♂ } 34	H + Tr	22	excellents	7	excellents	12
		H + Ac	3	très bons	12	très bons	12
		H seule	8	bons	9	bons	8
		Tr seul	1	médiocres	3	médiocres	2
Revus 2 ans et 5 mois après		Ac seul	0	mauvais	3	mauvais	0
		Chir	2				
Stade III	22 ♀, 19 ♂ } 41	H + Tr	14	excellents	9	excellents	7
		H + Ac	3	très bons	18	très bons	20
		H seule	20	bons	11	bons	7
		Tr seul	3	médiocres	2	médiocres	6
Revus 2 ans et 6 mois après		Ac seul	1	mauvais	1	mauvais	1
		Chir	3				
Stade IV	7 ♀, 3 ♂ } 10	H seule	10	excellents	0	excellents	0
				très bons	5	très bons	2
				bons	3	bons	3
Revus 1 an et 10 mois après				médiocres	2	médiocres	5
				mauvais	0	mauvais	0

* H = Héparine, Tr = Tromexane (ou, dans quelques cas, éthyl-dicoumarol), Ac = Acavyl, Chir = Intervention chirurgicale veineuse.

Attirons l'attention sur quelques points plus spécialement dignes d'intérêt. Nous avons coutume de diviser l'évolution des phlébites en quatre stades (cf. *Bourde, C.*: Arch. Mal. Cœur 7, 611 [1952]).

Stade I ou de *thrombose incipiens.*

Stade II ou de *thrombose confirmée.*

Stade III ou de *phlegmatia alba dolens* classique, caractérisé par l'œdème, avec ou sans infarctus.

Stade IV ou des *séquelles*, celles-ci datant d'au moins 2 mois

Considérons les résultats en fonction de ces divers stades. Comme prévu, *les résultats, tant immédiats que tardifs, sont d'autant meilleurs que le traitement a été entrepris plus tôt.*

Stade I. Constatons que dans la majorité des cas au stade I, les résultats tardifs sont conformes au résultat immédiat. 5 malades sur 15 seulement ont une activité réduite et 2 seulement sur ces 5 en raison de leurs séquelles de phlébite.

Stade II. Avec le stade II, les résultats tardifs sont déjà moins souvent conformes aux résultats immédiats (9 fois sur 34), on trouve 8 aggravations – d'ailleurs modérées – contre 17 améliorations dont certaines surprenantes.

A ce stade, 2 malades ont dû subir une ligature de la veine cave inférieure. L'une de ces 2 malades, fort heureusement, ne présente aucune séquelle. Le deuxième malade a une activité sensiblement réduite, mais chez lui, également, l'œdème des membres inférieurs que l'on pouvait craindre est absent.

Chez les sujets de ce stade, il faut encore *distinguer entre le degré des séquelles et l'activité du malade* celles-là étant d'ailleurs parfois exagérées par l'abus de celle-ci. Sur 34 malades, nous n'en trouvons que 4 qui aient une activité vraiment réduite (obligation de changer de profession). Ce sont 4 hommes sur les 9 de ce groupe.

Stade III. Parmi les sujets du groupe III, 8 seulement sur 41 ont vu, les mois ou les années passant, leurs séquelles s'atténuer – 16 par contre ont un résultat tardif nettement moins bon que le résultat immédiat Plus d'un parmi ces 16 seraient justiciables d'un traitement chirurgical – tous peut-être ..

Les mauvais résultats tardifs n'étonnent pas à ce stade Notons plutôt les résultats parfois extraordinaires qu'on peut encore obtenir par l'héparine chez des malades présentant une phlébite étendue avec impotence fonctionnelle, œdème, signes généraux.

21 malades sur 41 traités à ce stade ont eu un résultat, tant tardif qu'immédiat, dépassant *toute espérance. 2 malades de ce groupe III ont dû subir, l'un une résection* de l'iliaque primitive (la phlébographie ayant parfaitement situé le thrombus), l'autre une ligature de la veine cave inférieure pour embolies à répétition. Ces malades ont, respectivement, 2 ans et 4 ans et 5 mois après, une activité normale et des séquelles minimes

L

sou

pu

temps où l'on ne possédait pas encore le si précieux test de tolérance à l'héparine.

Mais si, ces échecs constatés, on a su faire appel à temps au chirurgien, alors on doit convenir qu'*avec les moyens actuels il peut ne plus y avoir aucun échec total dans le traitement des thromboses veineuses,* – *exception faite, certes, pour l'embolie foudroyante.*

Stade IV. Au stade IV encore, contre des phlébites datant parfois de 10, 20 et 30 ans

pour

auxquelles ils n'osaient plus croire.



Fig. 1. M. Cer., 36 ans. Phlébographie pratiquée 4 ans et 5 mois après ligature de la veine cave inférieure effectuée pour embolies à répétition. Séquelles d'oblitération iliaque droite avec réhabitation de l'iliaque commune Cliniquement, les séquelles sont minimes Le malade mène une existence normale.



Fig. 2. Mme Mar. Phlébographie pratiquée 2 ans et 5 mois après la thrombose. Traitement par l'héparine. Perméabilité normale des troncs profonds, varices importantes des territoires saphènes externe et interne.

Résumé. Etude de 100 cas de thrombo-embolies veineuses traités de 1949 à 1953 par les anticoagulants et revus pour apprécier l'importance des séquelles. Seuls ont été retenus les cas remontant à plus d'un an. D'une façon générale les *séquelles sont très modérées et proportionnées*, mais non toujours, au stade où la maladie fut traitée. L'interrogatoire et l'examen clinique des patients furent, une fois sur quatre, complétés par une exploration phlébographique.

Summary. A study of 100 cases of venous thrombo-embolism treated between 1949 and ... ly cases of ... derate, and ... . Examination was completed in one out of four cases by exploratory venography.

Zusammenfassung. 100 Falle von venösen Thromboembolien, die zwischen 1949 und 1953 mit Antikoagulantien behandelt worden waren, wurden in Bezug auf ihre Spatfolgen untersucht. Nur ú ...
folgen sehr g ...
worden war. ...
Fälle durch Phlebographien erganzt.

Traitement chirurgical des séquelles de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs

J. D. Martinet

Consultation de Phlébologie de l'Hôpital Broca, Paris (France) – Service du Prof. P. Funck-Brentano

Devant les succès sans précédent de la biochimie moderne, d'éminents phlébologues relèguent d'ores et déjà *la chirurgie des phlébites profondes des membres inférieurs* au magasin des accessoires désuets. Certes, un traitement correct, précoce et prolongé par *les anticoagulants*, réduit à presque rien les indications opératoires au cours des phlébites aigues. Mais *au stade des séquelles*, lorsque la médecine s'avère impuissante ou insuffisante, la chirurgie permet parfois de rendre au membre atteint une valeur fonctionnelle et sociale appréciable

Nous voyons encore bien des *phlébitiques venus à nous trop tard*, parfois de longues années après un processus thrombotique aigu méconnu.

Il existe, quoi qu'on ait dit, de nombreuses *thromboses des membres inférieurs initialement fémorales ou pelviennes*, dont la preuve peut être fournie par les phlébographies transosseuses; ces thromboses de siège haut-situé d'emblée sont grevées de séquelles, même bien traitées par les anticoagulants et la marche précoce sous contention élastique, vieille méthode to ...

p... tique, soins locaux, diathermie à ondes amorties, ultra-sons et crénothérapie précoce... Toutefois, il ne faut pas craindre de lui associer la chirurgie dans les cas rebelles.

Nous avons observé en pratique gynécologique de nombreux *œdèmes mixtes des membres*

inférieurs chez les cancéreux avancés, en particulier après cancer du col utérin. Dans ces cas l'association judicieuse de la radiothérapie et des anticoagulants agit à la fois sur l'œdème distal, phlébitique et sur l'œdème proximal, lymphatique ou dû à l'envahissement néoplasique de la paroi veineuse fémoro-iliaque, comme nous avons pu le vérifier avec *Robert* au cours d'une autopsie. Mais la chirurgie veineuse peut elle aussi rendre au membre atteint une fonction acceptable, pour la courte survie qui est généralement le lot de ces carcinoses pelviennes.

Même avec une excellente technique, les bandages élastiques et la compression, les topiques dermatologiques les plus ingénieux et les multiples procédés médicaux de cicatrisation ne guérissent pas tous *les ulcères de jambe post-phlébitiques:* la chirurgie peut être indiquée quelquefois.

La sclérose conditionnelle la mieux conduite ne suffit pas toujours à guérir rapidement et de façon durable *les varices secondaires à une thrombose profonde*, surtout s'il existe une incontinence des gros troncs veineux; comme nous l'avons constaté par nos investigations radiologiques, ceci explique certains échecs des phlébologues-médecins les plus avertis.

Les cures thermales, là où la médecine a échoué, ne font pas rétrocéder tous *les œdèmes thrombotiques et les hypodermites rétractiles.* Pour éviter la récidive des *troubles trophiques post-phlébitiques* dus au contre-courant sanguin en position debout, la chirurgie au niveau des varices superficielles ou des troncs profonds peut trouver sa justification et donner des guérisons de meilleure qualité.

L'exposé de tels faits prouve qu'on doit tenter de faire toujours mieux en matière de graves séquelles post-thrombotiques. Pour cela, *la chirurgie est d'un grand secours, à condition de ne pas étendre abusivement ses indications* et de savoir poser avec rigueur l'indication opératoire *en confrontant les données cliniques et les phlébogrammes rétrogrades et dynamiques*, comme nous avons déjà tenté de le démontrer (2) A ce stade des séquelles les résultats de la chirurgie sont moins spectaculaires qu'au cours des «ligatures de sauvetage» entreprises à la phase aigue, pour empêcher la répétition des embolies En revanche, *les indications opératoires sont beaucoup plus étendues au stade de la maladie post-phlébitique*, puisque les anticoagulants n'ont pratiquement plus grande action à cette phase tardive. Il n'est pas indifférent de rendre en quelques semaines sa valeur fonctionnelle à un membre presque inutilisable, de fermer un ulcère rebelle aux thérapeutiques habituelles, de calmer une dermite prurigineuse, d'assouplir une jambe qu'enserre une hypodermite rétractile de stase, de

Au stade des séquelles où le spasme intervient beaucoup moins souvent qu'à la phase aigue, nous nous attachons essentiellement à *lutter chirurgicalement contre le reflux sanguin à contre-courant* (3), aussi bien au niveau des veines superficielles qu'au niveau des gros troncs profonds, ces dernières interventions ne peuvent se concevoir qu'après lecture attentive des *clichés à contre-courant*, ou mieux après *phlébographie «dynamique»* (4).

A nos yeux, *la suppression de l'hyperpression et de la stase veineuse, superficielle ou profonde, guérit ou améliore toutes les altérations trophiques post-phlébitiques dues à un trouble de l'hémodynamique du retour sanguin en position debout; et la phlébographie (rétrograde ou dynamique) est la seule épreuve valable pour démontrer cette incontinence orthostatique au niveau des troncs profonds.* Cette épreuve est plus fidèle et bien plus facile à interpréter que les prises de tension veineuse, statiques et dynamiques.



Fig. 1.



Fig. 2.

Fig. 1. Mme R., 56 ans. Retrograde le 4 février 1952. Continence parfaite de la veine fémorale, avec opacification des veines iliaques, et arrêt vers le bas à la deuxième valvule de la veine fémorale commune

Fig 2. Mme T., 28 ans. Rétrograde le 6 février 1953. Séquelles œdémateuses de thrombose profonde gauche Incontinence avalvulée totale, par reperméabilisation. Ligature de la veine poplitée.

Les indications opératoires tirées de la phlébographie
(au cours des séquelles de phlébite)

1. Nos techniques de phlébographie à contre-courant

Les indications de la phlébographie ont été inutilement élargies par certains chirurgiens. Point n'est besoin de la pratiquer au cours des phlébites aigues qui guérissent par les anticoagulants, au cours des varices banales où le repérage des perforantes peut se faire très

thrombotique, mais parfois *valvulée* par incontinence congénitale aggravée par une thrombose sous-jacente.

La phlébographie rétrograde à contre-courant n'est réalisable que s'il existe une perméabilité au moins partielle du tronc fémoro-poplité, ce fait et la nécessité de bien interpréter les clichés expliquent que nous confrontions souvent les clichés rétrogrades avec ceux d'une bonne phlébographie directe. Une technique de phlébographie n'est valable que dans la mesure où elle est simple, anodine, facile à lire Nous utilisons une *technique de phlébographie fémorale à contre-courant*, par ponction transcutanée de la veine fémorale au pli de l'aine, sans artifice de compression, en inclinant la table radiologique de 50° par rapport à l'horizontale. L'aiguille, longue de 6-9 cm, à biseau court, de 0,8 mm de diamètre, étant en place, l'injection de 20-30 cm³ de diodone à 50% se fait en moins de 20 secondes, et le



Fig. 3.



Fig. 4

Fig. 3. Mme T., 29 ans. Rétrograde le 13 janvier 1953. Incontinence valvulée de la veine fémorale. Traitée médicalement.

Fig. 4. M. M., 38 ans. Rétrograde le 10 avril 1951. Séquelles de thrombose cruro-jambière gauche récente. Image de reperméabilisation d'un caillot. Phlébectomie étendue de la veine fémorale.

cliché est pris aussitôt sur film de 30/40, on peut utiliser une grande cassette contenant deux films, si l'on désire une visualisation basse, au-dessous du genou. La valeur de la méthode a été vérifiée par nous pendant 2 ans sur des sujets témoins ou sur le membre sain, toujours continent si le système veineux est strictement normal; sur ces clichés témoins, lorsque la colonne opaque descend à mi-cuisse ou plus bas, celà peut déceler une incontinence valvulée congénitale sans troubles cliniques chez des sujets encore jeunes (10% de nos cas): dans ce cas, une surveillance prolongée de l'avenir veineux du membre nous paraît s'imposer.

Depuis octobre 1953, instruit par les résultats de *Cid dos Santos*, nous avons eu recours presque systématiquement à *la phlébographie «dynamique» à contre-courant, fémorale ou poplitée*, méthode également transcutanée sans dénudation qui consiste à prendre un cliché supplémentaire après avoir demandé au malade d'effectuer une poussée abdominale, ce qui exagère la tendance au contre-courant dans cette position à 50°, ce second cliché *après effort* met en évidence des incontinences légères parfois non décelables sur le cliché statique.

Nous nous proposons de suivre, comme d'autres auteurs l'ont fait, par la phlébographie rétrograde le devenir de nos opérés de séquelles de phlébite, après ligature des troncs profonds.

L'épreuve phlébographique doit donc rester essentiellement un des éléments du *bilan pré- et post-opératoire* et ne pas être imposée sans raison malgré son innocuité.

2. *Les images obtenues au cours des séquelles de phlébite* (au niveau des troncs profonds)

La phlébographie rétrograde fémorale «statique». – Quatre éventualités principales ont été constatées par nous:

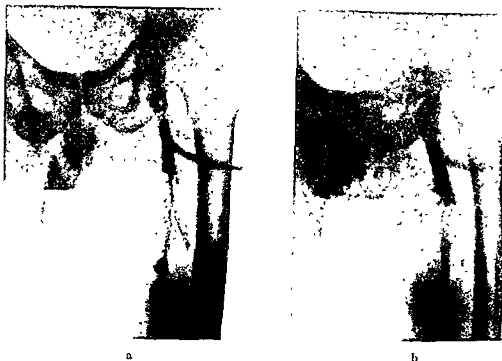


Fig. 5 M. G., 59 ans Dynamique fémorale le 10 mai 1954. Traumatisme vertébral compliqué de phlébite droite. – a) Incontinence valvulée de la veine fémorale. – b) Cliché dynamique: Image identique à celle de a) (ligature des varices).

a) Une *continence parfaite.* – b) Une *incontinence avalvulée,* partielle ou totale, apportant la preuve d'une reperméabilisation post-thrombotique. – c) Une *incontinence valvulée,* partielle ou totale, liée à une insuffisance veineuse profonde congénitale aggravée par la phlébite sous-jacente. – d) Une image de *caillot en voie de reperméabilisation.*

La phlébographie «dynamique». – Au pli de l'aine:

Les quatre mêmes éventualités peuvent bien entendu s'observer sur le premier cliché (statique). Mais *le cliché dynamique* peut révéler (que l'incontinence soit valvulée ou non): a) Une *incontinence identique* ou à peine plus accentuée que celle du cliché statique. – b) Une *incontinence évidente à l'effort,* alors que le cliché statique faisait penser à une continence parfaite. – c) Une *incontinence paradoxalement moindre sur le cliché d'effort,* ce fait s'expliquant par la rapide diffusion du liquide de contraste vers le bas et vers les perforantes jambières sous l'influence de l'effort. Il s'agit donc en réalité d'une incontinence exagérée à l'effort, comme le montrerait la «fuite» jambière sur un cliché poplité.

Au creux poplité:

On peut distinguer particulièrement: a) Une *continence parfaite sur les deux clichés.* – b) Une *incontinence presque identique sur les deux clichés* – c) Une *incontinence nette à l'effort,* avec visualisation des troncs profonds jambiers, des perforantes et parfois de varices jambières, alors que l'incontinence poplitée était insignifiante sur le cliché statique.

Pour résumer en bref *nos résultats* des 6 dernières années, en matière de phlébographie à

de l'insuffisance veineuse profonde congénitale). Ces examens, après thrombose, nous ont



a b

Fig. 6. Mme C., 40 ans. Dynamique fémorale le 17 mars 1954. Phlébite cave gauche avec grosses

permis de constater *60% d'incontinence profonde chez nos anciens phlébitiques*; et dans seulement 20% des cas, les clichés directs «au fil de l'eau» (confrontés avec des épreuves rétrogrades du même côté et du côté présumé sain) nous ont permis de conclure à une absence de reperméabilisation. *Parmi les incontinences profondes post-phlébitiques 60% seulement sont avalvulées* (par reperméabilisation, après thrombose haute) et *40% sont valvulées* (par insuffisance veineuse profonde congénitale aggravée par une thrombose basse sous-jacente, facteur de stase et d'hyperpression, au moins passagère).

Conclusions thérapeutiques

Au stade des séquelles de phlébite, le rôle de la chirurgie est de *lutter, par des ligatures superficielles ou profondes, contre le reflux sanguin à contre-courant, en position debout.*

Sur 407 thromboses profondes anciennes, avec graves séquelles au niveau des membres inférieurs, *124 furent opérées*. Les interventions portèrent *100 fois sur les varices superficielles* (secondaires ou aggravées par une phlébite) et *32 fois sur les troncs profonds* (veine fémorale superficielle ou veine poplitée), les ligatures superficielles et profondes étant parfois associées, en un ou deux temps.

Mises à part les 100 opérations pour varices, mises à part aussi 4 phlébectomies du membre supérieur et 2 ligatures de sauvetage de veine cave inférieure au stade aigu, nous avons donc pratiqué *32 interruptions des troncs veineux profonds pour séquelles de thrombose*, dont voici le détail:

Seulement *8 phlébectomies étendues de la veine fémoro-iliaque*, pour absence de reperméabilisation et persistance d'un vaso-spasme important, avec 5 succès, 3 échecs et 1 résultat inconnu.



Fig. 7. Mme B., 46 ans. Dynamique fémorale le 2 février 1953 Séquelles thrombotiques chez une polyopérée. – a) Incontinence avalvulée de la veine fémorale (et de la saphène interne). Varices pelviennes. – b) Cliché dynamique Paradoxalement, l'incontinence fémorale paraît moindre à l'effort, par suite de la dilution rapide du liquide de contraste vers des *perforantes jambières* L'incontinence est donc exagérée par l'effort (ligature de la veine fémorale superficielle).

En revanche *24 ligatures des troncs profonds*, pour incontinence fémoro-poplitée post-phlébitique, avalvulée ou non, constatée avec certitude sur des clichés rétrogrades, ces opérés ont été suivis pendant un laps de temps variant entre 1 et 6 ans. Il y eut *14 ligatures de la veine fémorale superficielle*, dont 3 bilatérales, avec 10 succès, 3 échecs et 1 résultat inconnu. Il y eut *10 ligatures de veine poplitée*, dont 2 bilatérales, avec 7 succès, 2 échecs partiels et 1 aggravation (*le cas aggravé était celui d'un éléphantiasis post-phlébitique* où l'intervention porta non seulement sur deux veines poplitées, mais aussi sur les varices superficielles, nous comptons pratiquer chez cette malade une aponévrectomie jambière totale: l'indication aux ligatures veineuses étendues fut une erreur, car *un œdème irréductible doit contre-indiquer toute ligature veineuse des troncs profonds*).

Quant aux *100 interventions pour varices post-phlébitiques* (les autres ayant été traitées par sclérose), elles nous ont donné 85 résultats excellents, 10 bons résultats et 5 échecs (dont 2 guéris par sclérose conditionnelle ultérieure). Nous avons eu plus souvent recours aux incisions

porte),

peu plus [illegible]

bitiques par anastomoses artério-veineuses ou incontinence profonde congénitale, et aux échecs de la sclérose.

Considérant *l'insuffisance veineuse chronique post-phlébitique* (facteur mécanique, hémodynamique) comme le principal obstacle à une circulation de retour relativement correcte, il nous paraît donc primordial, dans les cas rebelles aux thérapeutiques médicales habituelles, d'opérer ainsi:



a b

Fig. 8. M P., 53 ans Sequelles de thrombose jambière droite. Dynamique poplitée le 21 décembre 1953. – a) Continence poplitée parfaite au repos – b) Cliché dynamique· Continence également à l'effort (traitement médical et cure thermale).

Suppression des varices superficielles post-phlébitiques incontinentes, sauf le cas d'absence totale de reperméabilisation des troncs profonds

Interruption de la colonne sanguine profonde incontinente, qu'elle soit avalvulée par reperméabilisation post-thrombotique. ou valvulée par incontinence profonde congénitale aggravée par la stase et la surcharge consécutive à une thrombose veineuse jambière. Cette constatation d'une incontinence veineuse profonde ne peut se faire ni cliniquement, ni par phlébographie ascendante, mais uniquement sur la vue du *cliché rétrograde* et en comparant les clichés au repos et à l'effort (épreuves statique et dynamique) En plus de ces phlébographies pré-opératoires, nous attachons une grande valeur aux épreuves cliniques classiques, surtout au test de *De Takats* (5) Les malades dont les varices du mollet restent apparentes après mise en place de garrots à différents niveaux et disparaissent après quelques contractions musculaires (les garrots restant en place) nous semblent devoir bénéficier presque à coup sûr de la ligature profonde poplitée

Toutefois, on ne saurait trop dire qu'en matière de séquelles graves de thrombose *le succès à 100% n'existe pas*, que la technique employée soit médicale ou chirurgicale. La multiplicité même des méthodes proposées s'explique par les multiples causes de perturbation de la circulation de retour certaines nous sont mieux connues grâce aux phlébographies à contre-courant, aux artériographies associées, aux prises de tension veineuse au repos et à l'effort, d'autres nous échappent complètement ou résistent à toutes nos tentatives thérapeutiques (causes lymphatiques, causes neuro-végétatives, causes artériolaires ou veinulaires, causes capillaires). Mais *le courant sanguin inversé en orthostatisme reste la cause la plus fréquente et la plus accessible des troubles post-phlébitiques*, comme chacun l'admet pour les varices secondaires, comme nous pensons l'avoir montré pour les incontinences des gros troncs profonds.



Fig. 9. M. T., 55 ans Dynamique poplitée le 30 mars 1954 Phlébite ancienne droite. – a) Incontinence partielle des troncs profonds jambiers – b) Cliché dynamique Incontinence à l'effort identique (traitement sclérosant des varices, ligature poplitée en cas d'échec).

Par suite des progrès de la biochimie, *il est essentiel de savoir limiter les indications chirurgicales:* déjà presque inexistantes en ce qui concerne les thromboses aigues, elles vont s'amenuisant même au cours de la maladie post-phlébitique. L'opération n'est à envisager au niveau des troncs profonds que dans des cas très rebelles que l'on peut estimer à l'heure actuelle à 5 ou 10% du total des séquelles de thrombose. Depuis 2 ans, nous constatons un net recul des «cas chirurgicaux»: nous avons vu trois fois plus de malades que dans les 2 années précédentes et nous en avons opéré beaucoup moins; la plupart de nos ulcères post-phlébitiques, par exemple, guérissent actuellement par un traitement compressif ou par ligature des varices superficielles, le nombre des œdèmes post-phlébitiques rencontrés est également en régression depuis 1953.

Comme *Ensenat* (6), nous avons remarqué qu' «en parcourant la littérature qui traite du syndrome post-phlébitique, on a l'impression que les données cliniques et expérimentales *aboutissent à des conclusions contradictoires, particulièrement* en ce qui concerne le traitement chirurgical». Nous pensons que ces contradictions et ces obscurités sont dues essentiellement *à une faute de méthode. la chirurgie des séquelles de phlébite* doit être réservée aux *incontinences orthostatiques certaines et graves*; lorsqu'elle interrompt la voie profonde (ce qui est *rarement indiqué*), *elle doit se baser sur des épreuves irréfutables*, la meilleure nous semblant être *la phlébographie dynamique*; cette chirurgie enfin doit être simple et anodine, et *il ne faut pas hésiter à segmenter les temps opératoires*, à commencer par un minimum (tel que le traitement isolé des varices), quitte à revenir une seconde fois en cas d'échec.

Nous espérons avoir apporté dans ce travail notre petite contribution à la besogne de clarification qui s'impose. *Jusqu'à plus ample informé, sans être* «interventionniste à 100%», nos résultats ne nous permettent pas de souscrire à la note pessimiste intégrale

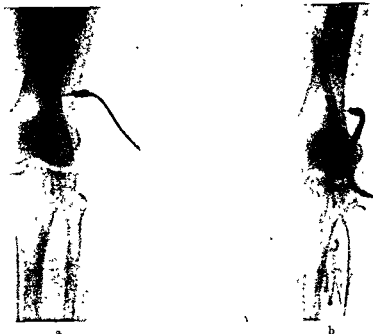


Fig 10. M. G., 59 ans. Dynamique poplitée le 10 mai 1954 Traumatisme vertébral compliqué de phlébite droite. – a) Continence apparente des troncs jambiers. – b) Cliché dynamique: Incontinence des troncs jambiers profonds à l'effort (ligature des varices, n'envisager la ligature poplitée qu'en cas d'échec)

apportée par plusieurs auteurs, comme *Luke* (7), au sujet du traitement chirurgical des séquelles graves de phlébite. Nous nous efforçons de garder une position éclectique qui ne néglige en rien les ressources de la médecine· contention élastique, soins locaux des jambes, repos en surélévation, crénothérapie, bref tout ce qui constitue le «new way of life» des anciens phlébitiques.

1. *Tournay, R.*, et *Marmasse, J* Monde méd 1954, 39. – 2 *Martinet, J. D.*, *Sapin, G.* et *Dufour*. Bull. Soc. franç Phlébol 7, no. 4 (1954). – 3 *Martinet, J. D.* Sem Hôp. Paris, 18 juillet 1953; Ann. Chir. 29, no 7, 256 – 4 *Ferreira, J. A* , et coll.· Angiology 2, 350 (1951) – 5. *De Takats, G*, et *Graupner, G. W.* Surgery 29, 342 (1951) – 6. *Ensenat, L. A.* Angiology 4, 217 (1953). – 7. *Luke, J. C.*. Angiology 4, 413 (1953).

Résumé. L'auteur s'attache à démontrer qu'au stade des séquelles de thromboses veineuses le rôle essentiel de la chirurgie est moins d'agir sur le spasme que de lutter, par des *ligatures superficielles ou profondes, contre le reflux sanguin à contre-courant.*

Il affirme que seuls la phlébographie à contre-courant et les épreuves «dynamiques» permettent d'affirmer l'existence d'une incontinence profonde en 6 ans, sur 167 phlébographies rétrogrades pré-opératoires, plus de la moitié furent effectuées pour des séquelles de thrombose, avec 60% d'incontinences profondes, dont plus de la moitié avalvulées. Il tente ensuite de codifier les indications des ligatures veineuses, superficielles ou profondes

Il expose enfin la statistique et les résultats obtenus depuis 6 ans dans un service hospitalier parisien. Sur 407 thromboses profondes anciennes avec graves séquelles des membres inférieurs, 124 furent opérées. Les interventions portèrent 100 fois sur des varices superficielles et 32 fois sur les troncs profonds, les ligatures superficielles et profondes étant parfois associées en un ou plusieurs temps

Avec les progrès actuels de la biochimie, il est probable que les indications chirurgicales,

déjà extrêmement réduites en ce qui concerne les phlébites aigues, vont s'amenuiser même au cours de la «maladie post-phlébitique». D'ores et déjà, l'opération n'est à envisager que dans les cas rebelles, que l'on peut estimer à 5 ou 10% du total des séquelles de thrombose.

Summary. The author considers that during the stage of the sequelae of venous thrombosis the essential role of surgery consists not so much in influencing the spasm as in combating a counter-current reflux of blood by superficial or deep ligatures.

He confirms that only counter-current phlebography and dynamic tests are able to confirm the existence of a deep reflux. Within 6 years, more than half of the 167 pre-surgical phlebographies having to be carried out because of sequelae of thrombosis; in 60% of the deep refluxes detected, more than half were without valves.

He than classifies the indications for venous ligatures, superficial or deep.

Finally he presents the statistics and results obtained during the last 6 years in a Paris hospital. Of 407 deep old thromboses with severe sequelae in the lower limbs 124 were operated. In 100 cases superficial varices and in 32 cases deep vessels were involved, superficial and deep ligature being in some cases applied once or several times.

With progress in biochemistry, it is probable that surgical indications, already greatly reduced as far as acute phlebitis is concerned, will be restricted even in the post-phlebitic stage. Henceforth surgical treatment will only be considered in refractory cases, which are estimated to amount to 5 or 10% of the total of thrombotic sequelae

Zusammenfassung. Der Autor legt dar, daß die Hauptaufgabe der Chirurgie im Folgestadium venoser Thrombosen weniger darin besteht, den Spasmus zu behandeln, als durch oberflachliche oder tiefe Ligaturen das Zuruckfließen des Blutes gegen den Strom zu verhindern. Es wird gezeigt, daß nur die retrograde Phlebographie und die «dynamischen» Untersuchungen gestatten, das Vorhandensein einer tiefen Inkontinenz festzustellen. Während 6 Jahren war von 167 praoperativen, retrograden Phlebographien mehr als die Hälfte wegen Thrombose-Folgeerscheinung durchgefuhrt worden, davon 60% wegen tiefer Inkontinenzen mit uber 50% geschadigten Venenklappen. Der Autor versucht in der Folge die Indikationen fur oberflachliche und tiefe Venenligaturen anzugeben Schließlich zeigt er die in einem Pariser Spital wahrend 6 Jahren gefuhrte Statistik und die erhaltenen Resultate. Von 407 t [illegible] unteren Extremitaten [illegible] oberflachliche Varicen [illegible] turen wurden bisweilen zugleich oder in einer weiteren Operation durchgefuhrt.

Die heutigen Fortschritte der Biochemie erlauben, die chirurgischen Eingriffe, die jetzt schon bei akuter Phlebitis seltener durchgefuhrt werden, auch fur das postphlebitische Syndrom noch weiter einzuschranken. Die Operation wird bereits nur noch bei hartnackigen Fällen, die 5–10% der totalen Thrombosefolgeerscheinungen darstellen, ausgefuhrt.

Discussion

J. Cohn (Belgique) 1 *Martinet* ne nous dit pas sous quelle pression il injecte le produit de contraste. S'il injecte à la main cette pression est essentiellement variable.

2. Surtout s'il se trouve un obstacle sous-jacent, les valvules ne se comportent pas comme des soupapes de voiture qui s'appliquent exactement sur leur siège. Elles sont forcées physiologiquement dans la station debout. Preuve: les phlébographies en position debout qui montrent toujours l'injection des veines musculaires.

J. Martinet (conclusion): J'aimerais bien signaler que je n'ai jamais eu un accident thrombotique après phlébographie. Les détails techniques justifiant ma méthode sont décrits dans la communication complète. Je ne pouvais pas détailler plus que je ne l'ai fait, en 10 minutes.

The Surgical Management of the Post-Phlebitic Syndrome

R. W. Kessler

St. Clare's Hospital, New York (U.S.A.)

deep valvular structures are the direct cause for the symptom complex known as the post-phlebitic syndrome.

We are now seeing many cases that were adequately treated by various forms of anti-coagulant therapy, with the same late symptoms as those that had been treated only conservatively with bed rest, etc. The only important fact is that all of these patients got over their illness. It is our impression, however, that many patients will not have as severe late results as those that were treated years ago. However, statistical studies are not available as enough time has as yet not elapsed.

The symptom complex known as the post-phlebitic syndrome is that group of symptoms which occurs in the lower extremity following acute thrombophlebitis of the deep veins. These symptoms of course vary according to the extent of the initial process, but usually with the involvement of the femoral vein the picture the patient presents is quite typical The first symptom the patient notices following recovery from the acute illness is a certain heaviness of the leg. There is usually an associated œdema which may become progressively worse or in many cases remains the same. The œdema is followed by temperature and color changes in the leg The progress of these symptoms is usually so gradual that the patients attention in many cases is not drawn to the changes.

As more time passes the color changes usually become localized about the internal and external malleolus and an area of pigmentation is then noted These pigmented areas are usually more tender to touch than the other areas With the increased sensitivity areas of dermatitis develop which sooner or later develop into areas of ulceration There is no chronic lesion more painful than a post-phlebitic

that it is not unusual to see a patient who is requesting aid twenty to thirty years after the attack of thrombophlebitis.

In an attempt to aid these patients in the most permanent manner all types of surgical procedures have been advocated. Especially in the last two decades, during which time thrombophlebitis was treated surgically by the ligation of the femoral veins, an opportunity presented itself to follow the interruption of the deep system and gave the average surgeon courage to attack the problem much more radically than heretofore.

We are all acquainted with the fact that so-called conservative means do aid the patient with a post-phlebitic leg, that is bed rest and elevation and supportive bandages. But as soon as the patient neglects the instructions there is usually a recurrence besides which these methods are time consuming and costly. Surgical intervention however, is the most practical form of therapy to return these chronic invalids to a productive life.

In a large series of such post-phlebitic problems, most of them with large painful ulcerations, it has been my experience that the best procedure to assure prompt healing of long standing ulcerations and reduce the œdema of the legs in varying degrees is the ligation and stripping of both the greater and lesser saphenous veins as well as the ligation of the communicating veins in the lower leg.

I do not feel that the ligation of any of the deep veins is as a rule indicated. I mean by this the superficial femoral vein. We know from our own experience and that of other clinics

déjà extrêmement réduites en ce qui concerne les phlébites aigues, vont s'amenuiser même au cours de la «maladie post-phlébitique». D'ores et déjà, l'opération n'est à envisager que dans les cas rebelles, que l'on peut estimer à 5 ou 10% du total des séquelles de thrombose

Summary. The author considers that during the stage of the sequelae of venous thrombosis the essential role of surgery consists not so much in influencing the spasm as in combating a counter-current reflux of blood by superficial or deep ligatures.

He confirms that only counter-current phlebography and dynamic tests are able to confirm the existence of a deep reflux. Within 6 years, more than half of the 167 pre-surgical phlebographies having to be carried out because of sequelae of thrombosis; in 60% of the deep refluxes detected, more than half were without valves.

He than classifies the indications for venous ligatures, superficial or deep.

Finally he presents the statistics and results obtained during the last 6 years in a Paris hospital. Of 407 deep old thromboses with severe sequelae in the lower limbs 124 were operated. In 100 cases superficial varices and in 32 cases deep vessels were involved, superficial and deep ligature being in some cases applied once or several times.

With progress in biochemistry, it is probable that surgical indications, already greatly reduced as far as acute phlebitis is concerned, will be restricted even in the post-phlebitic stage. Henceforth surgical treatment will only be considered in refractory cases, which are estimated to amount to 5 or 10% of the total of thrombotic sequelae

Zusammenfassung. Der Autor legt dar, daß die Hauptaufgabe der Chirurgie im Folgestadium venoser Thrombosen weniger darin besteht, den Spasmus zu behandeln, als durch oberflachliche oder tiefe Ligaturen das Zuruckfließen des Blutes gegen den Strom zu verhindern. Es wird gezeigt, daß nur die retrograde Phlebographie und die «dynamischen» Untersuchungen gestatten, das Vorhandensein einer tiefen Inkontinenz festzustellen. Wahrend 6 Jahren war von 167 praoperativen, retrograden Phlebographien mehr als die Halfte wegen Thrombose-Folgeerscheinung durchgefuhrt worden, davon 60% wegen tiefer Inkontinenzen mit uber 50% geschadigten Venenklappen Der Autor versucht in der Folge die Indikationen fur oberflachliche und tiefe Venenligaturen anzugeben. Schließlich zeigt er die in einem Pariser Spital wahrend 6 Jahren gefuhrte Statistik und die erhaltenen Resultate Von 407 tiefen, alten Thrombosen mit schweren Folgeerscheinungen an den unteren Extremitaten wurden 124 operiert. Die Eingriffe richteten sich in 100 Fallen gegen oberflachliche Varicen und in 32 Fallen gegen tiefe Stamme Oberflachliche und tiefe Ligaturen wurden bisweilen zugleich oder in einer weiteren Operation durchgefuhrt.

Die heutigen Fortschritte der Biochemie erlauben, die chirurgischen Eingriffe, die jetzt schon bei akuter Phlebitis seltener durchgefuhrt werden, auch fur das postphlebitische Syndrom noch weiter einzuschranken Die Operation wird bereits nur noch bei hartnackigen Fallen, die 5–10% der totalen Thrombosefolgeerscheinungen darstellen, ausgefuhrt.

Discussion

J. Colin (Belgique). I *Martinet* ne nous dit pas sous quelle pression il injecte le produit de contraste. S'il injecte à la main cette pression est essentiellement variable

J. Martinet (conclusion): J'aimerais bien signaler que je n'ai jamais eu un accident thrombotique après phlébographie. Les détails techniques justifiant ma méthode sont décrits dans la communication complète. Je ne pouvais pas détailler plus que je ne l'ai fait, en 10 minutes.

Sympathectomy of the lumbar chain is only employed where there are marked vasomotor changes and does not have any place in the actual healing of the average post-phlebitic ulcer.

In closing I wish to state that complete ligation of the superficial systems along with stripping of all the components offers the patient with the post-phlebitic leg the best chance of recovery from this disabling and painful affliction.

Summary. Although the use of anticoagulant drugs and the other forms of therapy have been extensively employed during the past years to attack the problem of acute thrombophlebitis the sequelae of this disease still present a problem to the medical profession. Physical damage occurs in all severe cases of thrombophlebitis to varying degrees. As a rule secondary complications develop over the years after the initial attack and gradually become worse until the entire symptom complex has developed into the so-called post-phlebitic syndrome. These complications, which are all evidence of venous and lymphatic stasis, are evidenced by swelling, œdema, pain, discoloration of the skin, and the formation of extensive and painful ulcerations. This latter complication, the painful ulcer, is one of the problems most frequently encountered in the treatment of peripheral vascular disorders. To overcome these complications which have usually disabled the patient to some degree, a whole series of operative procedures have been employed. Our experiences with the various forms of surgical interventions are discussed including the use of femoral vein ligations, the ligation of the vena cava, the place of lumbar sympathectomy in the relief of this condition and what we have found to be the most valuable single means of relief, i e.—the ligation and stripping of the entire superficial venous systems and the careful ligation of the communicating branches from the deep system in the lower leg. Thus today adequate surgical procedures are available to limit and in some cases halt and reverse the progressive and destructive processes. The patient must be re-educated to understand his limitations to achieve the best results. It is likewise important for all physicians to know that these patients can be rehabilitated through the use of the proper surgical methods

Zusammenfassung. Obwohl Antikoagulantien und die anderen Therapien in den letzten Jahren ausgiebig angewandt wurden, um das Problem der akuten Thrombophlebitis zu lösen, stellen die Folgeerscheinungen dieser Erkrankung für die Medizin immer noch ein Problem dar. Körperschädigungen in verschiedenem Grade kommen bei allen ernsten Fällen von Thrombophlebitis vor In der Regel entwickeln sich sekundäre Komplikationen in den Jahren nach der ersten akuten Erkrankung und verschlimmern sich bis zur Entwicklung des ganzen Symptomenkomplexes zum sogenannten postphlebitischen Syndrom Diese Komplikationen, die alle Auswirkungen venöser und lymphatischer Stauungen darstellen, zeigen sich durch Anschwellung, Ödeme, Schmerzen, Verfärbung der Haut, und Bildung ausgebreiteter, schmerzhafter Ulcerationen. Diese letztere Komplikation ist eines der am häufigsten auftretenden Probleme bei der Behandlung peripherer Gefäßerkrankungen. Zur [illegible] atienten in einem gewissen Grade be- [illegible] ausgeführt Es wird über unsere Er- [illegible] ativen Eingriffs berichtet, einschließlich der Ligatur der V femoralis, der V. cava, und die Bedeutung der lumbalen Sympathektomie in der Behandlung dieses Zustandes. Ferner wird gezeigt, daß Ligatur und Entfernung des ganzen peripheren Venensystems und sorgfältige Ligatur der Verbindungsäste aus dem tiefen System im Unterschenkel die einfachsten Mittel darstellen, mit denen gegen diese Erscheinungen vorgegangen werden kann. So haben wir heute entsprechende chirurgische Mittel, um die progressiven und destruktiven Prozesse einzuschränken und in man-

that the ligation of the femoral vein does not avoid the formation of an ulcer. Numerous patients have presented themselves with ulcerations and swollen legs who have had so-called prophylactic femoral vein ligations. These patients developed their ulcers, however, not because of the ligation but in spite of the ligation.

In view of the fact that the ulcerations and other skin manifestations seen in the post-phlebitic leg were basically of a superficial nature led us to believe that superficial vein therapy would remedy the cause. In reviewing the failures it was found that the surgical procedure was not radical enough and that all the superficial veins had not been ligated or removed. Roughly about one third of the patients I have operated on have had a previous operative procedure on their veins.

The technique employed in the surgical management of these cases is time consuming and often requires more than one operative session. However the time in the hospital is usually only two or three days. The anæsthesia may be either general, spinal or local, depending on the usual factors However local anæsthesia is usually avoided in the lower leg in the presence of œdema, ulcerations or other open wounds.

The routine procedure carried out is the high ligation of the greater saphenous vein and the sapheno-femoral junction. Here all of the minor branches are carefully ligated separately Especially the anterior femoral vein which quite often in cases of deep obliteration has assumed the size of the saphenous itself. After the ligation of the saphenous vein directly at the junction with the femoral a long wire loop stripper that I have designed is used. This passes to a level beneath the knee. Here another incision is made and the underlying vein and stripper grasped From this point the vein is removed from above downward by stripping. The stripper is then again inserted into the distal vein down to the internal malleolus usually just above the ulcer. This segment is likewise removed. The incisions are closed and the patient is rotated onto his abdomen where an incision is made over the popliteal area. The lesser saphenous vein is ligated at its junction with the popliteal vein. The same technique to strip the lesser saphenous system is carried out and the vein completely removed down to the external malleolus.

Preoperatively it is important to locate the points of exit of the communicating veins

and separated incisions are made over these areas if the area has not been reached by the stripping.

Immediately following the ope
leg. I have found the use of talcu
areas. The patients are placed on

As mentioned previously the patient may require a second session in the operating room as often a so-called feeder vein is missed at the first session. Although healing is prompt after the first operation it is not complete until this vein is ligated

This procedu
patients who ha
bothersome. In
to say they have all benefited markedly by this so-called early ligation. Although skin grafting was considered necessary at one time in the cases of large ulceration it has been only the most exceptional case which has required any form of grafting. As soon as the back pressure was interrupted the epithelization was prompt.

Zur Beeinflussung des postthrombotischen Symptomenkomplexes durch Vasculat

H. Ellegast

I. medizinische Universitätsklinik Wien (Österreich) – Vorstand: Prof. E. Lauda

Patienten, die ausgedehnte Thrombosen der unteren Extremitaten durchgemacht haben, sind in den seltensten Fällen dauernd beschwerdefrei. Nach den Untersuchungen von *Bauer* zeigen samtliche Patienten im ersten Jahr nach der Thrombose Ödeme, die spater in 81% von Induration und in 62% von Ulceration gefolgt sind. Über ebenso schlechte Ergebnisse berichtet *Zilliacus*, der von 680 Patienten nur 6%, sowie *Halse* und *Batzner*, die von 300 Fallen 11% beschwerdefrei fanden. Die von *Bauer* und *Zilliacus* erwähntenFälle sind nicht mit Antikoagulantien behandelt worden, waren die Thrombosen mit Heparin behandelt worden, so fanden diese Autoren 15–50% ihrer Falle beschwerdefrei. Bezüglich der Patienten von *Halse* und *Batzner* fehlen entsprechende Angaben. Wir selbst haben zusammen mit *Deutsch* 200 Patienten, die in den Jahren 1919–1951 wegen akuter Thrombosen der gesamten unteren Extremitat mit Antikoagulantien behandelt worden waren, zur Nachkontrolle einberufen. 101

(10,9%) beschwerdefrei w

und geringfugige Schmerz

Induration und betrachtlichen subjektiven Beschwerden; 8 Patienten (7,9%) wiesen bereits Ulcerationen auf. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß 27 der Untersuchten schon vorher Thrombosen durchgemacht hatten oder Varicen verschiedener Genese aufwiesen. Bei allen diesen Fallen hatte die Behandlung mit Antikoagulantien das akute Krankheitsgeschehen gunstig beeinflußt und das Fortschreiten der akuten Thrombose gehemmt Es zeigte sich aber, daß die Spätfolgen von der Ausdehnung des tatsachlich thrombosierten Venengebietes am Ende des akuten Stadiums abhängig sind. Wie aus den angegebenen Zahlen hervorgeht, ist es hierbei gleichgultig, ob dieser Endzustand bei Patienten mit oder ohne Behandlung mit Antikoagulantien zustande gekommen ist.

Die Entstehung der Ödeme ist teilweise auf mechanische Ursachen, wie Verschluß der Venen und der abfuhrenden Lymphgefaße sowie auf Erhohung des hydrostatischen Druckes in den Venen infolge der Zerstorung der Venenklappen, zum Teil aber auch nach Ansicht von *Leriche* auf arterielle Spasmen mit Durchblutungsstorungen und Veranderungen der Permeabilitat zurückzuführen Die Durchblutungsstorung bedingt wieder eine Anoxamie,

Ödem, auf dessen Basis es zur Ulcusbildung kommt. Der postthrombotische Symptomenkomplex ist erst durch weiche Ödeme und Schmerzen, dann durch Induration, Varicen, Hautatrophien, Pigmentation und schließlich Ulcera charakterisiert

Da die teils durch arterielle Durchblutungsstorung, teils durch anatomische Veranderungen bedingte Anoxämie einen wesentlichen Faktor beim Zustandekommen des postthrombotischen Symptomenkomplexes darstellt, schien es zweckmaßig, die Wirkung eines Präparates zu untersuchen, das vorwiegend durch Erweiterung der Arteriolen und Präkapillaren eine Verbesserung der peripheren Durchblutung und durch Vergroßerung des Minutenvolumens eine Besserung der Zirkulation im allgemeinen bedingt. Eine derartige Wirkung wird nach den Untersuchungen von *Unna*, *Duesberg* und *Beiglbock* dem Butylhomolog des Sympatols zugeschrieben, welches den Namen «Vasculat» tragt Dieses Pra-

chen Fällen zum Stillstand zu bringen. Um bestmögliche Resultate zu erzielen, muß der Patient dazu erzogen werden, die Notwendigkeit seiner Einschränkungen zu begreifen. Ebenso wichtig ist es für alle Ärzte, zu wissen, daß diese Patienten mittels geeigneter chirurgischer Methoden wiederhergestellt werden können.

Résumé. Bien que, ces dernières années, on ait eu recours sur une grande échelle aux anticoagulants et à d'autres thérapeutiques pour résoudre le problème de la thrombophlébite aigue, les séquelles de cette affection en posent un autre aux médecins. Tous les cas graves de thrombophlébite s'accompagnent de lésions, à des degrés divers Il est de règle que les complications secondaires se manifestent dans les années qui suivent l'atteinte initiale et deviennent progressivement plus sérieuses jusqu'au moment où l'ensemble symptomatique forme ce qu'on appelle le «syndrome postphlébitique» Ces complications, dues de toute évidence à la stase veineuse et lymphatique, apparaissent sous forme de gonflement, d'œdème, de douleurs, de décoloration de la peau et d'ulcères douloureux et étendus. Ces derniers représentent un des problèmes les plus fréquents parmi ceux que pose le traitement des troubles vasculaires périphériques. Pour surmonter les complications précitées, qui rendent ordinairement le patient invalide jusqu'à un certain point, toute une série de procédés opératoires ont été utilisés. Notre expérience des différentes formes d'intervention chirurgicale sera discutée, expérience portant sur la ligature de la veine fémorale, celle de la veine cave, l'utilité de la sympathectomie lombaire pour combattre le syndrome postphlébitique et ce que nous avons reconnu être les moyens les meilleurs, par exemple, la ligature et l'enlèvement de tout le réseau veineux superficiel et la ligature soigneuse des branches communiquantes provenant du système veineux profond au niveau du mollet. Ainsi,

meilleurs. Il est de même important pour tous les médecins de savoir que ces patients peuvent être débarrassés des séquelles de thrombophlébite au moyen de méthodes chirurgicales appropriées.

Discussion

nicht mehr auftraten. Es ist zu hoffen, daß mit dieser Therapie vielleicht das Auftreten des postthrombotischen Symptomenkomplexes verhindert werden kann. Es wird jedoch zu einer endgultigen Beurteilung eine jahrelange Kontrolle der Patienten erforderlich sein.

Zusammenfassung. Bei Nachuntersuchungen von 101 Patienten, die vor 3–5 Jahren an Beinvenenthrombosen erkrankt und mit Antikoagulantien behandelt worden waren, erwiesen sich nur 11 als subjektiv beschwerdefrei; von den ubrigen Fällen boten 43 beträchtliche, subjektiv und objektiv faßbare Beschwerden. Phlebographische Untersuchungen zeigten, daß es fast niemals zur Rekanalisation thrombosierter Venen kommt. Die Symptome hängen vom Ausmaße der Ausbildung eines funktionstuchtigen Kollateralkreis- [illegible] ung behandelten wir 50 Patienten mit Vasculat [illegible] lurchblutungssteigernde Wirkung, bedingt durch [illegible] Erweiterung peripherer Gefäße, bekannt ist. Bei einem Großteil unseres Krankengutes zeigte sich schon nach wenigen Wochen eine wesentliche Besserung. Dauererfolge waren nach mehrmonatiger Medikation zu verzeichnen. Bei phlebographischen Kontrolluntersuchungen wurde eine Zunahme des Kollateralkreislaufes gefunden. Die Messung der peripheren Durchblutung mit radioaktivem Jod, die beim postthrombotischen Symptomenkomplex im Vergleich zum Normalen wesentlich flachere Abfallskurven zeigte, erbrachte nach Vasculatmedikation im Durchschnitt zwar keine signifikante Änderung, in Einzelfällen aber deutliche Besserungen.

Résumé. 101 malades atteints de thromboses veineuses des extrémités inférieures il y a 3 ou 5 ans et traités aux anticoagulants ont été contrôlés 11 seulement ne présentaient pas de signes subjectifs. Des cas restant 43 offraient des séquelles assez graves subjectives et objectives. Les examens phlébographiques prouvaient qu'il n'y avait presque jamais de récanalisation des veines thrombosées. Les symptômes dépendent de l'étendue et de la fonction d'une circulation collatérale. C'est pourquoi nous avons traité 50 malades au vasculate (isobutyl-sympatol) qui augmente la circulation sanguine en agissant sur le volume/minute et en dilatant les vaisseaux périphériques. La plupart de nos malades témoignaient d'une amélioration déjà après quelques semaines. Il y eut des résultats durables après une médication de plusieurs mois. Des examens phlébographiques de contrôle nous permirent de constater un accroissement de la circulation collatérale. L'estimation de la circulation périphérique à l'aide d'iode radioactif n'indiquait, sauf dans quelques cas particuliers, aucun changement significatif après la médication du vasculate.

Summary. In follow up examinations of 101 patients who suffered from thrombosis of the lower legs from three to five years ago and who had been treated with anticoagulants, only 11 proved to be free of symptomes. Of the rest, 43 cases showed considerable subjective and objective complaints. By phlebography no recanalisation of thrombosed veins could be detected. The symptomes depend on the extent of a suitable collateral circulation. We treated 50 patients with vasculat (isobutyl-sympatol). It is well-known that this drug increases the blood flow by enlarging the cardiac output and by distending the peripheric vessels. A large part of our patients felt a distinct improvement after a few weeks already. Definite improvement was established after a treatment of several months. By phlebography an increase of the collateral circulation was found. In patients with postthrombotic disease the activity of radioiodine injected intracutaneously disappears much more slowly than in normal persons. The slope of these curves was not significantly changed after the treatment with vasculat; in single cases, however, distinct improvement was observed.

parat[1] hat sich bereits bei der Behandlung arterieller Durchblutungsstörungen verschiedener Art sowie bei Ulcus cruris in einzelnen Fällen günstig ausgewirkt. Untersuchungen bei venösen Thrombosen und ihren Folgezuständen sind jedoch bisher in größerem Umfang nicht durchgeführt worden.

Wir wählten von den zur Nachuntersuchung erschienenen Patienten jene aus, die zu einer Behandlung mit Vasculat geeignet schienen. Als Kontraindikation wurden Blutdrucksteigerung, schwerere myokardiale Veränderungen, Vitien und Hyperthyreosen aufgefaßt, da das Präparat durch seine Steigerung des Minutenvolumens mit oder ohne Frequenzerhöhung eine gewisse Belastung des Herzens darstellt. Bei diesen Patienten wurde vor der Behandlung eine *Phlebographie durchgeführt, um das Ausmaß der Veränderungen des* venösen Kreislaufes festzustellen, sowie die Radiojodresorption aus einer Hautquaddel am Fußrücken geprüft[2] Nach Abschluß der Voruntersuchungen erhielten 50 Patienten Vasculat in steigender Dosierung. Es wurde mit oraler Gabe von 1mal täglich 12,5 mg begonnen und bis 8mal täglich gesteigert. Traten subjektive Beschwerden wie Herzklopfen und Zittern auf, so wurde jen

wurde. Nach 3–4

Zur Erreichung e

Abheilen der Ulcera, war eine konsequente Durchführung der Therapie durch 4–6 Monate erforderlich. Dann blieb der Erfolg auch nach Aussetzen der Behandlung bestehen. Bei 6 Patienten mußte die Behandlung wegen der aufgetretenen Nebenerscheinungen abgebrochen werden. 15 weitere Patienten kamen trotz bereits beginnender Besserung nicht mehr zur Kontrolle. Von den 29 ausreichend lange behandelten Patienten zeigten 5 keine Besserung, bei 4 Patienten kam es zu einer mäßigen Besserung mit nicht völligem Verschwinden der Ödeme und bei 20 Patienten war eine deutliche Besserung mit Verschwinden der Induration und der Ödeme sowie Abheilen der Ulcera zu verzeichnen. Von diesen Patienten konnten 10 bereits über ein weiteres halbes Jahr nach Abschluß der Behandlung beobachtet werden, ohne daß es zu einem neuerlichen Auftreten der Beschwerden gekommen wäre.

[illegible]
durchgeführt werden sollte

Bei der Bestimmung der Radiojodresorption aus einer Hautquaddel am Fußrücken konnte festgestellt werden, daß bei den Patienten mit postthrombotischem Symptomenkomplex die Zeit *tm* bis zum Auftreten des maximalen Impulses von normal 3 Min. auf Werte bis 15 Min. verlängert und der Resorptionsfaktor *Rf* von 60,6 auf 102,5 erhöht ist. Bei Patienten, die nach der Behandlung mit Vasculat keine Besserung aufwiesen, blieben diese Werte unverändert. War es zu einer Besserung gekommen, so wurde *tm* von durchschnittlich 3,2 auf 1,8 und *Rf* von 76,3 auf 69,1 vermindert.

[illegible]

---

1 Hergestellt von C. H. Boehringer Sohn.
2 Durchgeführt von *D. Hofmann-Credner*, I medizinische Universitätsklinik, Wien.

Zur statistischen Bewertung von Therapie und Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen (Morbidität und Mortalität)

Th. Koller

Universitätsfrauenklinik Basel (Schweiz) – Direktor: Prof. Th. Koller

Die thromboembolischen Erkrankungen an der Universitätsfrauenklinik Basel wurden über eine lange Zeit zurück, besonders genau aber im letzten Jahrzehnt, nach den verschiedensten klinischen Fragepunkten bewertet. In der wissenschaftlichen Ausstellung haben wir versucht, in zahlreichen Tabellen die Ergebnisse darzustellen. Ich möchte mich in meinem Vortrag auf einige wenige Probleme beschränken.

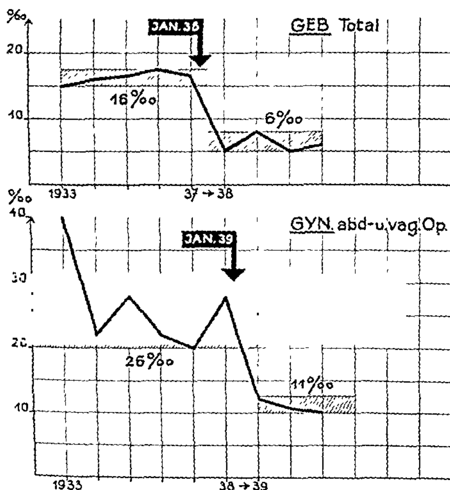


Abb. 1. Einfluß der intern-medizinischen und physikalischen Prophylaxe auf die Thrombose-Embolie-Morbidität (Universitätsfrauenklinik Zürich 1933–1941, Direktor: Prof. *Anderes*).

verband zu erreichen. Dieser Verband (vgl. die Mitteilungen von *Tournay*, *Krieg* u. a.) verringert den gesamten Gefäßquerschnitt der Venen und Lymphbahnen und bewirkt damit eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit ähnlich einer Flußkanalisation. Zugleich wirkt die aktive Muskeltätigkeit, die *Fischer* verlangt, im Verband als eine Massage des durch die Stase infiltrierten Gewebes. Die Pumpwirkung läßt sich bis ins Kapillargebiet verfolgen. In besonders gelagerten Fällen kann man eine Verbesserung selbst der arteriellen Blutzufuhr beobachten. Der Fischer-Verband hat sich – obgleich zur Behandlung der akuten Thrombosen eingeführt – in der Praxis auch zur Behandlung der postthrombotischen Störungen vieltausendfach bewährt. Voraussetzung ist jedoch eine einwandfreie Beherrschung der Technik, die sich nur im Lehrer-Schüler-Verhältnis erlernen läßt. – Erwähnen möchte ich noch für die Nachbehandlung die
gymnastik und außerdem
artige Kältereize bewirke
Behandlung mit Blutegeln konnte ich stets nur eine vorübergehende Entstauung beobachten, die sicherer, anhaltender und nicht zuletzt hygienischer durch den Fischerschen Kompressionsverband zu erreichen ist.

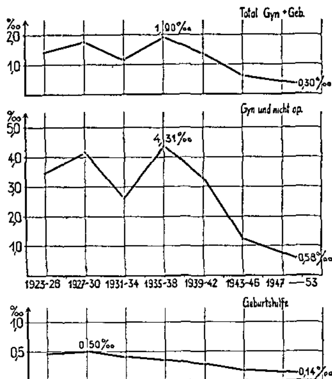


Abb. 3. Emboliemortalität 1922–1953 an der Universitätsfrauenklinik Basel, nach Vierjahresgruppen (vgl Text).

Um zuverlässige Zahlen zu erhalten, muß sich die Morbiditätsstatistik zum mindesten auf etwa 1000 große Operationen oder 2000–4000 Gebarende erstrecken und die Mortalitätsstatistik etwa 5000 solcher Operationen oder mindestens 10 000 Wöchnerinnen umfassen. Es wäre interessant, eine internationale Jahresstatistik über thrombotische und embolische Erkrankungen zu begrunden, ähnlich wie sie von *Heyman* (Stockholm) in den Annual Reports seit vielen Jahren fur die Heilungsziffern der Genitalkarzinome besteht. Dadurch wurde die Aufmerksamkeit in den großen Kliniken dauernd fur dieses so wichtige Problem wachgehalten und im allgemeinen das Resultat der klinischen Behandlung verbessert, denn wir konnten nachweisen, daß die von uns verwendeten prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen gegen die Thrombose und Embolie gleichsam nebenbei auch eine merkbare Senkung der postoperativen und postpartalen Morbidität und Mortalität zur Folge hatten.

Zusammenfassung. Es wird auf die Voraussetzungen einer einwandfreien statistischen Bearbeitung hingewiesen. Zusammenstellungen uber den Einfluß prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen haben sich nicht auf solche Einzelgruppen zu beschränken,

oder operativem Eingriff enthalten und auch jene Falle einbeziehen, welche aus irgendwelchen Grunden zur Weiterbehandlung in andere Kliniken verlegt wurden. Die Grundzahlen mussen wenn möglich auch an großeren Kliniken mehrere Jahre umfassen, d. h. zum Beispiel fur die Morbiditatsstatistik von etwa 1000 großen Operationen oder 2000 bis

Abb. 1. Der Einfluß der intern-medizinischen und physikalischen Prophylaxe auf die Thrombose-Embolie-Morbidität; ein Ergebnis, das ich als Oberarzt der Zürcher Universitäts-Frauenklinik unter *Anderes erreichte. Man sieht, daß am geburtshilflichen* und gynäkologischen Krankengut die Häufigkeit der thrombotischen Erkrankungen mit dem Einsetzen der Prophylaxe deutlich abnahm, und zwar haben wir in der Geburtshilfe im Januar 1938, in der Gynäkologie im Januar 1939 begonnen, und schon das gleiche Jahr weist den Erfolg einer sorgfältigen und kombinierten vor- und nachoperativen Prophylaxe auf, ohne daß antikoagulierende Medikamente verwendet wurden.

Abb. 2 zeigt, wie wir durch fortlaufende Aufzeichnung der Todesfälle an Embolie uns über den momentanen Stand unserer gegen die Gefahr der tödlichen Embolie gerichteten Maßnahmen orientieren. Die Häufigkeit, nach Kalendermonaten beurteilt, zeigt in den gesamten 32 Jahren keine deutliche Verschiedenheit. Die Emboliетodesfälle haben abgenommen, obschon *in den letzten 10 Jahren gegenüber früher die Patientenfrequenz* um mehr als 50% zunahm.

Abb. 3 gibt nun über 32 Jahre die Emboliemortalität in Vierjahresgruppen an, und zwar berechnet auf alle Fälle der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilungen in der obersten Kurve, berechnet auf die geburtshilflichen Fälle in der mittleren Kurve und berechnet auf *die gynäkologischen Fälle in der untersten Kurve. Während in der Geburtshilfe der Abfall*

der thrombotischen und embolischen Erkrankungen *herabzusetzen und daß dies* auch tatsächlich bei allem Einsatz einer umfassenden, bis ins Detail gehenden Prophylaxe und Therapie gelingt. Vergleiche innerhalb der gleichen Klinik und in größeren Jahresgruppen sind dabei viel wichtiger als das Verhältnis zu den Resultaten anderer Kliniken, weil bis heute die statistischen Bewertungen allzu verschieden erfolgten.

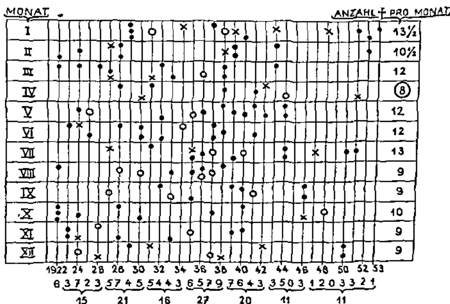


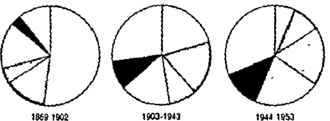
Abb. 2. Emboliemortalität 1922–1953 an der Universitätsfrauenklinik Basel, Häufigkeit nach Kalendermonaten. × = geburtshilfliche Fälle, o = gynäkologische nicht-operierte Fälle, • = gynäkologische postoperative Fälle, (•) = Embolie nur Teilursache des Todes (bewertet mit ½).

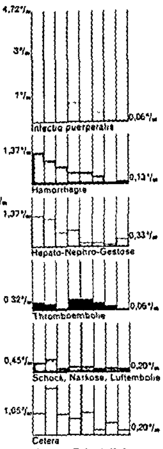
85 Jahre klinische Geburtshilfe Basel 1869–1953

Mütterliche Mortalität in Promille



Anteil der einzelnen Krankheitsgruppen auf 100 Todesfälle berechnet





Die mütterliche Mortalität in der Gestation nach der 24. Woche. Darstellung in Jahresgruppen zu rund 14 000 Geburten. Von 1869–1953 total 115 000 Geburten, 440 Todesfälle. Abnahme der Gesamtmortalität von 9,4‰ auf 1,0‰

- Infektionstod nimmt nach der Jahrhundertwende sprunghaft ab.
- Verblutung (Placenta praevia, Atonie, Uterusruptur, Cervixriß) und
- Hepato-Nephro-Gestose (Eklampsie) nehmen gleichmäßig ab
- Thromboembolie,
- Schock, Narkose, Luftembolie und
- übrige Ursachen (maligne Tumoren, chronische und akute Infektionskrankheiten) nehmen nur langsam ab. Zunahme von 1903–1912 durch zufällige Häufung extragenitaler Tuberkulose von einem auf acht Fälle.

Anteil der einzelnen Krankheitsgruppen: Die Darstellung des Anteils der einzelnen Krankheitsgruppen, auf je 100 Todesfälle berechnet, zeigt eine starke Zunahme des weißen, grauen und schwarzen Sektors (maligne Tumoren usw.; Schock, Narkose und Thromboembolie) bei sehr starkem Rückgang des blauen und roten Sektors (Infektion, Verblutung) und leichter Zunahme der Spätgestosen (rose).

4000 Gebärenden, für die Mortalitätsstatistik von etwa 5000 Operationen bzw. 10 000 Wöchnerinnen ausgehen. Es wäre interessant, eine internationale Jahresstatistik über thromboembolische Erkrankungen zu begründen, ähnlich wie sie für die Heilungsziffern der Genitalkarzinome (*Heyman*, Stockholm, Annual Report) besteht.

Résumé. Les conditions d'un travail statistique irréprochable sont tout d'abord rappelées. Les études d'ensemble sur l'effet de mesures prophylactiques et thérapeutiques ne doivent pas se limiter à des groupes isolés, mais porter sur l'ensemble des patients d'une clinique, ensemble observé, si possible, pendant des années. On dénombrera les affections thrombo-emboliques et les cas mortels, déterminera la répartition exacte en tenant compte de la maladie première, du cours de l'accouchement ou de l'intervention chirurgicale. Seront aussi inclus les cas transférés à d'autres cliniques pour une raison ou une autre. Les chiffres de base doivent, dans les grandes cliniques également, porter sur plusieurs années. Pour la statistique de morbidité, il faudrait disposer par exemple d'environ 1000 opérations importantes ou 2000–4000 naissances. Pour la statistique de mortalité, l'ordre de grandeur doit être d'environ 5000 opérations ou 10 000 accouchements. Il serait intéressant d'établir une statistique internationale annuelle à propos des affections thromboemboliques, statistique analogue à celle qui existe pour la fréquence des guérisons des cancers génitaux (*Heyman*, Stockholm, Rapport annuel).

Summary. Mention is made of the conditions necessary for accurate statistical evaluation. Compilations on the effectiveness of prophylactic and therapeutic measures should not be

exact classification according to the basic disease, course of birth or operation, not omitting those cases which have for some reason been transferred to other clinics for further treatment. The basic figures for larger clinics must, whenever possible, cover several years, i.e. morbidity statistics of approx. 1000 major operations or 2000–4000 deliveries, and mortality statistics of approx. 5000 operations or 10 000 childbirths. It would be interesting to establish international annual statistics on thromboembolic diseases similar to those drawn up for genital carcinoma recovery (*Heyman*, Stockholm, Annual Report).

Mütterliche Mortalität in der Geburtshilfe an der Universitätsfrauenklinik Basel in den Jahren 1869–1953

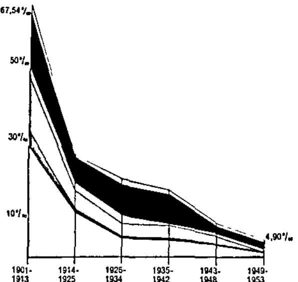
(Ausstellung)

P. Müller-Schmid
Universitätsfrauenklinik Basel – Direktor: Prof. Th. Koller

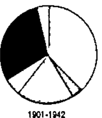
Die statistische Auswertung umfaßt rund 115 000 Spitalgeburten in den letzten 85 Jahren, wobei diejenigen Frischentbundenen, die wegen retinierter Placenta hospitalisiert wurden, mitgezählt sind. Die Abgrenzung gegenüber der Gynäkologie erfolgt durch die Meldepflicht nach schweizerischem Gesetz, d. h. wenn die Frucht 31 cm und mehr mißt, gilt der Fall als geburtshilflich. Beim Fehlen eines Maßes wurde eine Amenorrhöe von 25 Wochen oder ein Fundus uteri, der bis an den Nabel reicht, als Grenze angenommen.

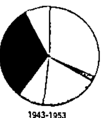
53 Jahre operative Gynäkologie Basel 1901-1953

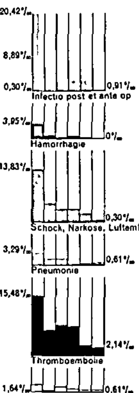
Postoperative Mortalität in Promille



Anteil der einzelnen Krankheitsgruppen auf 100 Todesfälle berechnet







Die Mortalität nach größeren Operationen in der Gynäkologie (exkl. Curettage, vag. Interruptio grav. usw) von 1901-1953 Darstellung in Jahresgruppen zu rund 3300 Operationen. Total 20000 Operationen, 476 Todesfälle Rückgang der Gesamtmortalität von 67,54‰ auf 4,90‰

Postoperativer Infektionstod (inkl Operationsverletzung) nimmt 7 mal mehr ab als der Tod bei

präoperativer Infektion

Verblutung und

Schock, Narkose, Luftembolie (inkl. Kreislaufversagen nach Probelaparotomie) nehmen stark ab.

Pneumonie und

Thromboembolie nehmen weniger stark ab.

übrige Ursachen (prim Herz-, Leber- und Nierenerkrankungen, Ileus) zeigen die geringste Abnahme

Anteil der einzenen Krankheitsgruppen: Die Darstellung des Anteils der einzelnen Krankheitsgruppen, auf je 100 Todesfälle berechnet, zeigt bei der Gegenüberstellung der ersten 42 zu den letzten 11 Jahren im Gegensatz zur Geburtshilfe eine auffallende Konstanz der Kreissektoren

Die Aufteilung erfolgte in Gruppen zu rund 14 000 Geburten, was heute einer Fünfjahresgruppe entspricht. In der frühesten Gruppe, die 34 Jahre umfaßt, beträgt der mittlere Fehler bei der Mortalität von 9,4$^0/_{00}$ ±0,8$^0/_{00}$, für die heutige Mortalität von 1,0$^0/_{00}$ ±0,25$^0/_{00}$.

Es wurden sechs Gruppen von Todesursachen unterschieden. Als Infectio puerperalis haben wir nur das eigentliche Wochenbettfieber mit Peritonitis oder Sepsis bezeichnet und alle übrigen chronischen oder akuten Infekte davon abgetrennt. In der Gruppe «Verblutung» sind auch alle Fälle mit vorzeitiger Lösung der Placenta und nachfolgendem Kollaps eingereiht, wenn eine Nephropathie nicht als Ursache nachgewiesen werden konnte. Die Gruppe «Schock, Narkose, Luftembolie» enthält diejenigen Fälle postpartalen Kollapses ohne wesentliche Blutung, die durch die Sektion nicht völlig abgeklärt werden konnten, dazu die Aspirationspneumonie bei Sectio caesarea.

Die Gruppen der Spätgestosen und der Thromboembolie sind ziemlich einheitlich, unter «Übriges» sind neben den chronischen und akuten Infektionskrankheiten die malignen Tumoren und einzelne ganz seltene Erkrankungen zusammengefaßt. Der einzige Fall einer primären Sinusthrombose an der Basler Klinik ereignete sich 1954.

Zusammenfassung. Die geburtshilflichen Todesfälle der letzten 85 Jahre werden in 6 Ursachengruppen aufgeteilt: Infectio puerperalis; Verblutung; Schock, Narkose, Luftembolie; Hepato-Nephro-Gestosen; Thromboembolie, Übriges. Die Gesamtmortalität sinkt von 9,4$^0/_{00}$ auf 1,0$^0/_{00}$.

Résumé. Les décès en obstétrique au cours des dernières 85 années peuvent être répartis en 6 groupes: infection puerpérale; hémorragie, choc, narcose, embolie gazeuse; hépato-néphro-gestose; thrombo-embolie; cas divers. La mortalité globale se réduit de 9,4$^0/_{00}$ à 1,0$^0/_{00}$.

Summary. Deaths in the obstetric service during the past 85 years are divided into 6 groups referring to the cause: infectio puerperalis; fatal bleeding, shock, narcosis and air-embolism; hepato-nephro-gestosis, thrombo-embolism; varia. The total mortality diminishes from 9,4$^0/_{00}$ to 1,0$^0/_{00}$.

Gynäkologische postoperative Mortalität an der Universitätsfrauenklinik Basel in den Jahren 1901–1953

(Ausstellung)

P. Müller-Schmid

Universitätsfrauenklinik Basel – Direktor: Prof. Th. Koller

Die statistische Auswertung der Mortalität umfaßt rund 20 000 größere gynäkologische Operationen in den letzten 53 Jahren, wobei als größere Eingriffe auch alle Probelaparotomien und das Anlegen eines
nicht aber die Incision von A
plastischen Operationen die P
vaginale Tubensterilisationen. Einzelne nicht-gynäkologische Operationen, wie Herniotomien, Mammaamputationen, Nephrektomien oder Darmresektionen, die teils vom Chirurgen konsiliarisch durchgeführt wurden, sind mitgerechnet. Als gynäkologische Fälle

Thrombose-Embolie-Mortalität an der Universitätsfrauenklinik Basel 1933–1952 in zwei Zehnjahresgruppen (Gynäkologie und Geburtshilfe)

(Ausstellung)

A. Hauser und R. Tröster

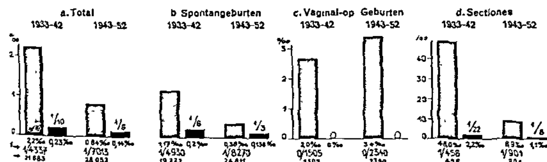
Universitätsfrauenklinik Basel – Direktor: Prof. Th. Koller

Allgemeines. In der Geburtshilfe liegt die Totalmortalität 8mal niedriger als bei den gynäkologischen Operationen, die Thrombose- und Emboliemortalität sogar 10mal niedriger. Somit liegen in der Geburtshilfe ungefähr die gleichen Zahlen in ‰ vor wie bei der operativen Gynäkologie in %.

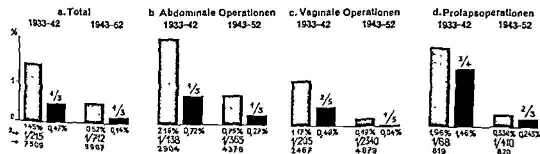
Der Anteil der Thrombosemortalität an der Gesamtmortalität hat sich im zweiten Jahrzehnt erhöht, d. h. die allgemeine Mortalität (Infektion, Blutung!) ging stärker zurück als die Thrombosemortalität.

Thrombose-Embolie-Mortalität 1933–1952 in Zehnjahresgruppen

I. Geburtshilfe

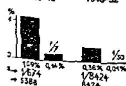


II. Gynäkologische Operationen



III Gynäkologie, nicht operativ

Ohne Karzinom und Gravidae



1 → Th.-E. † pro Anzahl Geburten

2 → Th.-E. † pro Anzahl Operationen

3 → Th.-E. † pro Anzahl der Fälle

→ Gesamtzahl der Fälle

Gesamtmortalität

Thrombose-Embolie-Mortalität

bezeichnen wir alle Affektionen in der Gravidität bis und mit 24. Woche oder falls der Foetus nicht mehr als 30 cm mißt, ferner alle Geburten, die zu Hause erfolgten und bei denen nachträglich in der Klinik eine Operation vorgenommen wurde.

Die Aufteilung erfolgte in Gruppen zu je rund 3300 Operationen, bei entsprechend wechselnder *Zeitspanne; heute umfaßt sie 5 Jahre. Der mittlere Fehler* beträgt bei solchen Gruppen fur die Anfangsmortalität von 67‰ ±4,5‰, für die Neuzeit bei 4,9‰ ±1,3‰. Wir haben sechs Gruppen von Todesursachen unterschieden. Die Infektion, die sich in der Hauptsache in Peritonitis äußert, wurde außerdem in eine prä- und postoperative Gruppe aufgeteilt, wobei zu letzterer auch operative Nebenverletzungen gerechnet wurden, die nicht in erster Linie zu *Infektion führten, nämlich die Unterbindung der Ureteren*, erkannt oder unerkannt.

Als selbstandige Gruppe wird die Pneumonie gefuhrt, die einen vollig anders gearteten Infekt darstellt.

In der Gruppe Schock, Narkose, Luftembolie sind alle postoperativen Herz-Kreislauf-Versagen enthalten, die vor allem nach Probelaparotomien bei fortgeschrittenen Karzinomstadien auftraten, und zwar auch dann, wenn der Exitus erst mehrere Tage post operationem eintrat.

[illegible]

[illegible] Platzbauch enthalt.

Die Gruppen Thromboembolie und Verblutung sind wieder relativ einheitlich.

Die Frage der Kausalität der Operation für den Exitus blieb naturgemäß Ermessensfrage. Es wurde weniger dem Zeitfaktor als vielmehr einem freien Intervall Bedeutung beigemessen, wenn die Frage Karzinomtod oder *Operationsfolge* vorlag, *bei der Infektion* aber streng alle Folgen z. B einer Nebenverletzung als Operationstod gezählt, auch wenn der Exitus Monate spater eintrat.

Zusammenfassung. Nach sorgfaltiger Prufung aller postoperativen gynäkologischen Todesfalle der letzten 53 Jahre wird neben der Gesamtmortalitat die Bedeutung der einzelnen Todesursachen berechnet. Es werden 6 Gruppe unterschieden: Infektion prä- und postoperativ; Verblutung, Schock, Narkose, Luftembolie; Pneumonie; Thromboembolie; Übriges. Die Gesamtmortalität sinkt von 67,5 auf 4,9‰.

Résumé. Après une étude approfondie de tous les cas décédés après des interventions [illegible]

[illegible] *embolie*; cas divers. La mortalité globale se réduit de 67,5 à 4,9‰.

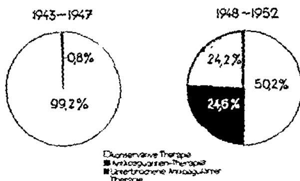
Summary. After thorough examination of deaths occurred during the last 53 years in the gynæcologic service the total mortality and the significance of the individual causes are calculated. 6 groups are distinguished: pre- and postoperative infection, fatal bleeding; shock, narcosis and air-embolism; pneumonia; thromboembolism; varia. The total mortality diminishes *from* 67.5 *to* 4.9‰.

Thrombose-Embolie-Morbidität an der Universitätsfrauenklinik Basel 1943–1952 in zwei Fünfjahresgruppen (Gynäkologie und Geburtshilfe)

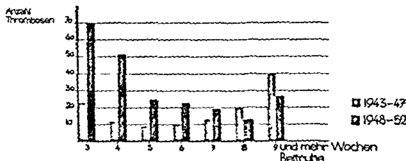
(Ausstellung)

A. Hauser, P. Erb, F. Lasagni und H. Bossart
Universitätsfrauenklinik Basel – Direktor: Prof. Th. Koller

I Anteil der Therapieart.



II Vergleich des Schweregrades der Th-E-Erkrankungen der Jahresgruppen (absolute Zahlen)



Krankheitsdauer nimmt ab: die schweren Fälle werden seltener, leichte häufiger

III Vergleich des Schweregrades nach abdominalen Operationen mit grosser Th-E-Häufigkeit (Absolute Zahlen)

Cysten Operationen
Supravag. Uterusamp.
Wertheim
Probelaparotomien

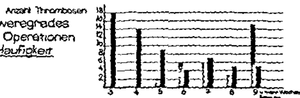


Abb. 1. Thromboemboliemorbidität: Gynäkologie.

Trotz der Erhöhung des Anteils des Thrombose- und Emboliеtodes an der Gesamtmortalität hat die Thrombose-Embolie-Mortalität sich auf die Hälfte reduzieren lassen (Folge der besseren Diagnose, d. h. der Früherfassung, der prophylaktischen Maßnahmen und der besseren Therapie).

Geburtshilfe

Bei den vaginalen Geburten finden wir trotz hoher Totalmortalität keine Thrombose-

[illegible]

fälle als bei Spontangeburten).

Gynäkologische Operationen

Die *vaginalen Operationen* machen eine Ausnahme, weil die Thrombose-Embolie-Mortalität mehr abnimmt (auf $^1/_{12}$) als die Totalmortalität (auf $^1/_8$). Die gleichen Operationen stehen in Bezug sowohl auf die Gesamt- als auch die Thrombosemortalität am günstigsten. Die Prolapsoperationen stehen an der Spitze mit ihrem hohen Anteil von Thrombose und Embolie an der Gesamtmortalität (75% und 66%).

Die Mortalität der nicht-operativen gynäkologischen Fälle mit Karzinom steht begreiflicherweise sehr hoch mit 32% (1933–1942) und sogar 47,3% (1943–1952). Die Thrombose-Embolie-Mortalität in dieser Gruppe betrug 1,28 bzw 0,18%, d. h. sie konnte auf $^1/_8$ der früheren Werte gesenkt werden

Zusammenfassung. Die Thrombose-Embolie-Mortalität verringert sich in der zweiten Zehnjahresgruppe auf die Hälfte, der Anteil aber an der Gesamtmortalität stieg beträchtlich. In der Geburtshilfe finden wir beim Kaiserschnitt eine 10mal höhere Mortalität als bei den Spontangeburten. Bei den vaginal-operativen Geburten fanden sind in den ganzen 20 Jahren keine Thromboembolietodesfälle

In der Gynäkologie nimmt bei den vaginalen Operationen sogar der Anteil der Thromboembolie an den Gesamttodesfällen ab Die Prolapsoperationen weisen die höchste Total- und Thromboemboliemortalität auf

Résumé. Le nombre des décès par embolie dans la deuxième période s'est réduit de moitié, mais est relativement augmenté par rapport à la mortalité globale. En obstétrique, la césarienne a une mortalité dix fois plus grande que les accouchements spontanés. Parmi les accouchements par voie vaginale avec intervention nous n'avons eu aucun décès par embolie au cours des dernières 20 années.

En gynécologie, les opérations vaginales ont une mortalité par embolie qui diminue plus rapidement que la mortalité totale. C'est dans les opérations du prolapsus que la mortalité globale et par embolie est le plus élevée.

Summary. Thromboembolism mortality decreases to half in the second group, but as part of the total mortality it increases considerably. Mortality in cæsarian section is ten times higher than in spontaneous delivery. In twenty years, no fatal thromboembolism has occurred in vaginal operative delivery. In gynæcological vaginal operations it was even possible to reduce the share of thromboembolism in total mortality. The highest total and thromboembolism mortality was observed in the prolapse operation.

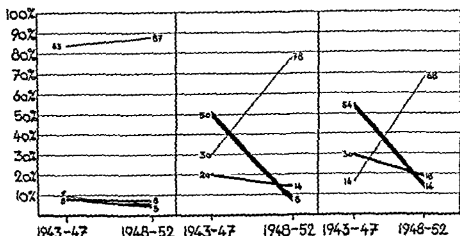


Abb 2b. Schweregrad der Thrombosen in %. —— leichte Thrombose, —— mittlere Thrombose, ▬▬ schwere Thrombose. Vergleich der beiden Fünfjahresgruppen 1943–1947 und 1948–1952.

Allgemeines

1 Therapieart. Auf der gynäkologischen Abteilung wurden mehr Fälle (ca. 49% aller Thrombosen oder Embolien) mit Antikoagulantien angegangen als auf der geburtshilflichen (38%). Diese Therapieart ließ sich jedoch nur in der Hälfte der Fälle konsequent weiterführen, währenddem in der Geburtshilfe fast alle zu Ende behandelt werden konnten In der Geburtshilfe treten weniger Kontraindikationen oder Zwischenfälle auf, und sie ist deshalb für die antikoagulierende Therapie besser geeignet

2. Zunahme der Thrombose-Embolie-Morbidität. In der zweiten Jahresgruppe finden wir durchwegs höhere Zahlen der Thrombose-Embolie-Morbidität Dies aber immer zu Lasten der stark vermehrten leichten Fälle, d h durch eine *bessere Diagnose der leichten Fälle.*

Gynäkologie (Abb. 1)

Die Schwere des Krankheitsbildes nimmt in der zweiten Jahresgruppe deutlich ab (im Falle der schwereren Operationen und der Gesamtzahlen dargestellt)

Geburtshilfe (Abb. 2)

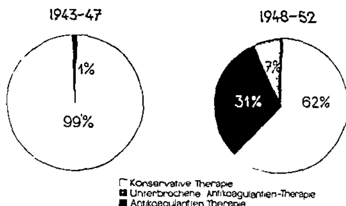
1. Das Verhältnis der Thrombose-Embolie-Morbidität zwischen Spontangeburt, vaginaler Geburt und Sectio beträgt ungefäh

2. Während bei den Spontangeb ... eintraten, finden wir eine evidente Erhöhung der Morbidität ... durch Sectio, die aber zu Lasten der leichten Fälle gehen ... bei vaginal operativen Geburten in der ersten Jahresgruppe 8mal mehr schw... s in der zweiten Jahresgruppe. Entsprechend nehmen die leichten Thrombosen um das Doppelte zu (Abb. 2b).

3 Dank der Prophylaxe und Therapie sahen wir in der zweiten Jahresgruppe *viel weniger schwere und viel mehr leichte Thromboembolien* Die schweren Thrombosen nahmen nicht nur anteilmäßig ab, sondern auch absolut (vgl Abb. 2a)

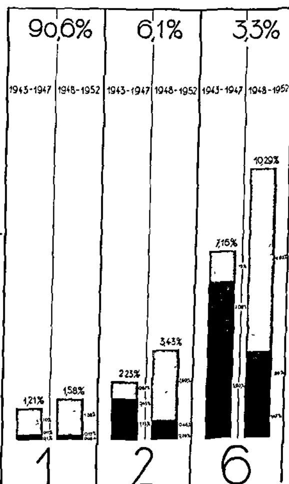
4. Die Emboliehäufigkeit bei verschiedenem Schweregrad der Thrombose Von 100 schweren Thrombosen bei *Spontangeburten* machten 83% *eine Embolie durch*, von den mittleren Thrombosen 50% und von den leichten 5% Die entsprechenden Zahlen für die *vaginal-*

I Anteil der Therapieart.



II Anteil an den Gesamtgeburten

Spontan Vagin Op Sectio



III Th-E-Morbidität total



Einteilung der Thrombosen

Leichte = weniger als 22 Tage
Mittlere = " " als 43 Tage
Schwere = mehr als 42 Tage
— Spitalaufenthalt

Verhältniszahlen ⟶

Abb. 2 a. Thromboemboliemorbidität: Geburtshilfe.

Summary. The morbidity in the second group is higher because of the increased number of diagnosed slight thrombosis. The severe thromboembolism shows an absolute and relative decrease in its occurrence. Each category of operation in both obstetrics and gynæcology are separately presented and compared with each other.

Vergleiche der Morbidität und Mortalität an thromboembolischen Erkrankungen auf intern-medizinischem, chirurgischem und geburtshilflich-gynäkologischem Gebiet

(Ausstellung)

H. Stamm, G. Rutishauser und P. Waibel

Medizinische Kliniken des Bürgerspitals Basel (Prof. H. Staub und Prof. H. Ludwig) chirurgische Kliniken des Bürgerspitals Basel (Prof. R. Nissen und Prof. H. Heusser), *Frauenspital Basel (Prof. Th. Koller)*

1. Vergleich der Emboliemortalität mit der Gesamtmortalität 1901–1953

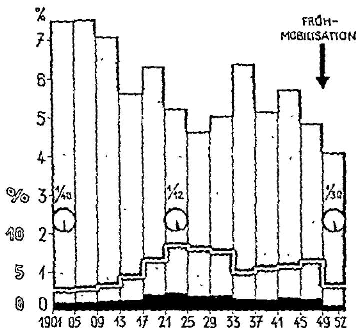


Abb. 1 a Chirurgie.

Gesamtmortalität in % aller Patienten (inkl. terminale Karzinomfälle).

Verhältnis der Emboliemortalität zur Gesamtmortalität in %.

Emboliemortalität in % aller Patienten (inkl. Embolie als wesentliche Teilursache des Todes; inkl. terminale Karzinomfälle).

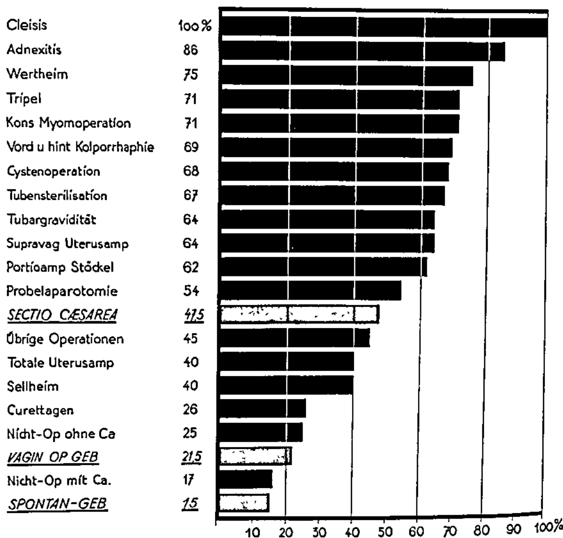


Abb. 3. Emboliehäufigkeit in % bei bestehender Thrombose nach verschiedenen Operationen (1943 bis 1952) Schwarz Gynäkologie; grau: Geburtshilfe.

operativen Geburten lauten: 70%, 26% und 5%, und bei *Sectio caesarea:* 70%, 66% und 23%. Demzufolge sind mittelschwere und leichte Thrombosen am ehesten beim Kaiserschnitt emboliegefahrdet und die schweren Thrombosen am ehesten bei Spontangeburten.

Diese Zusammenstellung bezieht sich auf die Arbeiten von *H. Bossart* (Diss. im Druck) und *F. Lasagni* (Diss. im Druck).

Zusammenfassung.
und zwar zu Lasten d
Thromboembolien nal...
sind die einzelnen Operationskategorien getrennt bearbeitet und verglichen worden.

Résumé. La morbidité de la thromboembolie s'est révélée plus haute dans la deuxième période de 5 ans, surtout à cause du plus grand nombre de cas bénins diagnostiqués. Le nombre absolu et relatif des cas graves a diminué. En gynécologie et en obstétrique les différents types d'opération sont présentés séparément et comparés les uns aux autres

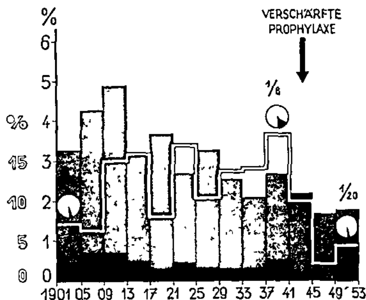


Abb. 1 c. Gynäkologie.

Gesamtmortalität in % aller Patientinnen (inkl. terminale Karzinomfälle)

Verhältnis der Emboliemortalität zur Gesamtmortalität in %.

Emboliemortalität in % aller Patientinnen (inkl. terminale Karzinomfälle).

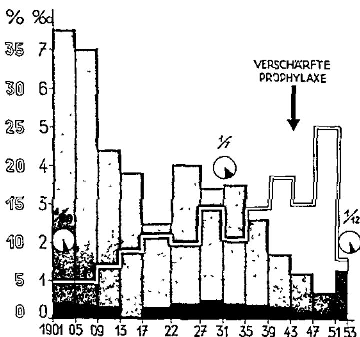


Abb. 1 d. Geburtshilfe (Legende nebenstehend).

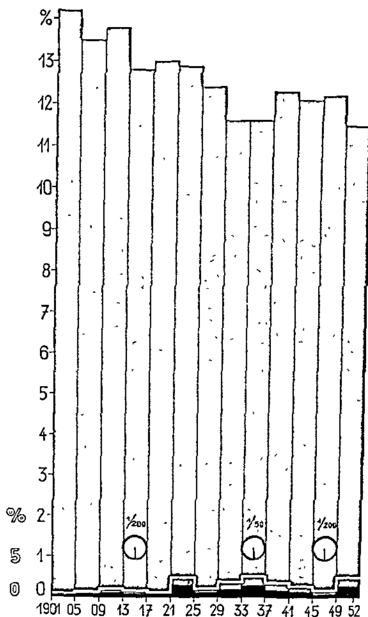


Abb. 1 b. Medizin.

Gesamtmortalität in % aller Patienten (inkl. terminale Karzinomfälle).

Verhältnis der Emboliemortalitat zur Gesamtmortalität in %.

Emboliemortalität in % aller Patienten (exkl. Embolie als Teilursache des Todes; inkl. terminale Karzinomfälle)

Legende zu Abb. 1d:

Gesamtmortalitat in ‰ aller Patientinnen (= in ‰ aller Geburten).

Verhältnis der Emboliemortalität zur Gesamtmortalität in %.

Embolietodesfälle in ‰ aller Patientinnen (= in ‰ aller Geburten).

(schwarzer Sektor in grauem Kreis) steigt von der Geburtshilfe über die Gynäkologie und die Chirurgie zur Medizin beständig an. Als wichtige Teilursache dieser Unterschiede muß wohl die Resistenz des jungen und gesunden geburtshilflichen Patientengutes bzw. die Hinfälligkeit der überalterten und kranken internen Patienten gegenüber Embolien angesehen werden.

3. Vergleich der Frequenz von tiefen Thrombosen und von Lungenembolien

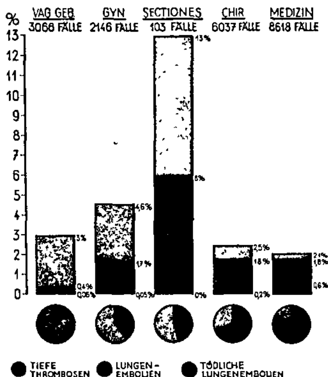


Abb. 3.

Die Höhe der hellgrauen Säulen entspricht der Frequenz der tiefen Extremitätenthrombosen in den verschiedenen medizinischen Hauptdisziplinen (Thrombosezahl in % der Patientenzahl). Der dunkelgraue Säulenteil bezeichnet die Lungenembolien; schwarz sind die tödlichen Lungenembolien markiert (alles in% der Patientenzahl). Mit Kreissegmenten wird der relative Anteil der Embolien (dunkelgrau) bzw. der tödlichen Embolien (schwarz) an den tiefen Thrombosen (hellgrau) demonstriert.

Es fällt auf, daß die größte *Thrombosefrequenz* (hellgrau) die Gebiete der Frauenheilkunde betrifft. Diese Tatsache liegt einerseits in der erhöhten Thrombosedisposition der Frau, anderseits in den besseren diagnostischen Möglichkeiten der gynäkologisch-geburtshilflichen Klinik begründet.

Die absolute *Emboliefrequenz* (dunkelgrau) der gynäkologischen und geburtshilflichen Stationen liegt gleich hoch bzw. höher als diejenige der chirurgischen und internmedizinischen Abteilungen. Der relative Embolieanteil bei Thromboseerkrankung (dunkelgrauer Sektor im hellgrauen Kreis) zeigt aber eine wesentlich geringere Emboliegefährdung der gynäkologisch-geburtshilflichen Thrombosepatienten. In der Geburtshilfe führt jede 8., in

Während die Gesamtmortalität (grau) in kontinuierlichem Sinken begriffen ist, zeigt die Emboliemortalität (schwarz) eine gleichbleibende, zum Teil sogar ansteigende Tendenz. Die Folge davon ist eine signifikante Zunahme der Embolien als Ursache des Todes (weiß). Erst in den letzten Jahren wurde durch Intensivierung von Prophylaxe und Therapie der Anteil der Embolien an den Todesursachen wieder gesenkt (schwarzes Segment im weißen Kreis).

2. Vergleich der Emboliemorbidität mit der Emboliemortalität

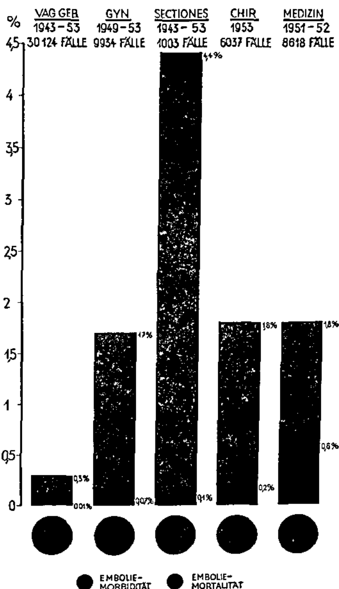


Abb. 2.

Während die Emboliemorbidität (grau) in der inneren Medizin, der Chirurgie und der Gynäkologie weitgehend übereinstimmt, zeigen die Patientinnen mit Geburten bedeutende Abweichungen. Der Anteil der tödlichen Lungenembolie an der Gesamtemboliezahl

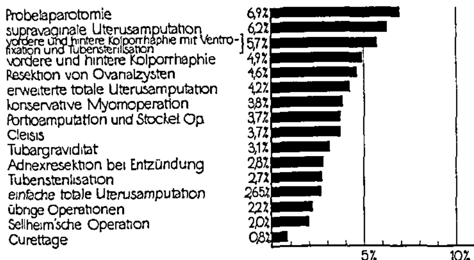


Abb. 4 c. Gynäkologie

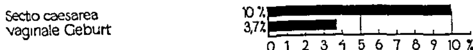


Abb. 4 d Geburtshilfe

Die Thrombosemorbidität (oberflächliche, tiefe Thrombosen sowie Embolien) erstreckt sich in Medizin, Chirurgie, Gynakologie und Geburtshilfe übereinstimmend auf ca 1–10% der Patienten.

5. Charakterisierung von Thrombosetypen auf Grund der Bettruhe

Die horizontalen Kolonnen in Abb. 5 bedeuten die Anzahl der Patienten (in %), die in einem gewissen Zeitpunkt nach Auftreten der Thrombose als geheilt betrachtet worden sind. Die *oberste Kolonne umfaßt die Heilungen innerhalb der ersten Woche, die zweite* Kolonne innerhalb der zweiten Woche usw. Die Statistik umfaßt alle Thrombosefalle . und antikoagulierende).

en offenbar die größten *diagnostischen Schwierigkeiten Es werden vorwiegend die kurzdauernden, oberflachlichen,* leichten Thrombosen diagnostiziert. Die hohe Emboliemortalität weist darauf hin, daß relativ viele tiefe Thrombosen nicht erkannt werden und mangels Therapie zur todlichen

Mortalität in der inneren Medizin und der niedrigeren in der Frauenheilkunde ein. Ebenso hält die Krankheitsdauer, d. h. der Schweregrad der chirurgischen Thrombosetypen die Mitte zwischen innerer Medizin und Frauenheilkunde.

3. Die Thrombosen der operativ-gynäkologischen Station entsprechen weitgehend den chirurgischen Typen. Auf Grund der stärkeren Thrombosegefährdung des gynäkologischen Patientengutes (Frauen) dauern die gynäkologischen Thrombosen länger, d. h sie sind schwerer als die chirurgischen.

der Gynakologie jede 4., bei Sectio caesarea jede 4., in der Chirurgie jede 2. und in der inneren Medizin ebenfalls jede 2. tiefe Thrombose zur Embolie. Die Möglichkeiten der Emboliepropylaxe scheinen in der Geburtshilfe und Gynakologie besser zu sein.

Die Frequenz der *tödlichen Lungenembolie* (schwarz) ist sowohl absolut wie relativ am niedrigsten in der Geburtshilfe, höher in der Gynäkologie, hoher in der Chirurgie und am hochsten in der inneren Medizin. Die Unterschiede grunden sich hauptsächlich auf die Zusammensetzung des Patientenmaterials.

4. Thrombosemorbiditat bei einzelnen Krankheiten bzw. Operationen[1]

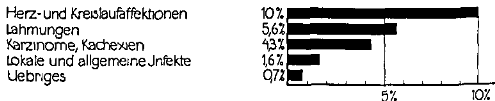


Abb. 4 a. Medizin

Magenresektion wegen Karzinom	16,7%
Discushernie	10,7%
Prostatektomie	10,5%
Probethorakotomie	9,75%
Magenresektion wegen Ulcus	9,4%
Probelaparotomie	9,3%
Pneumonektomie	9,1%
Durchschnitt aller Thorakotomien	8,8%
Rektumamputation	8,0%
Lobektomie	7,8%
Operation an Venen	7,7%
Gallenwegsoperation	7,25%
Schadeltrepanation	7,15%
Operation an Arterien	7,1%
Cystostomie, Cystotomie	6,7%
Durchschnitt aller Laparotomien	5,9%
Nierenoperation	5,3%
Mammaamputation	4,9%
Narbenhernienoperation	3,7%
Osteosynthese	3,0%
Verschluss eines Anus Praeter	2,9%
Kirschnerextension	2,85%
Leistenhernienoperation	2,8%
Thiersch-Plastik	2,7%
Hydrocelenoperation	2,5%
Abszess, Phlegmone etc	1,5%
Frakturreposition	0,4%
Wundversorgung	0,4%
Durchschnitt aller Operationen	0,2%

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 %

Abb. 4 b. Chirurgie.

[1] Arbeit gemeinsam mit *F. Lasagni.*

4. Die Thrombosen der nicht-operativen Gynäkologie entsprechen den internmedizinischen Typen. Die alten, nicht mehr operationsfähigen Patienten weisen meist langdauernde und schwere Thrombosen auf.

5. Nach Kaiserschnittentbindungen werden relativ wenig leichte oberflächliche, dafür um so mehr langdauernde tiefe Thrombosen gesehen. Der Thrombosetypus nach Sectio muß als der hartnäckigste betrachtet werden. Hingegen ist die Emboliemortalität in der Geburtshilfe geringer als in der Gynäkologie (junge, kräftige Frauen).

6. Die Thrombosen im normalen Wochenbett sind die gutartigsten. Es treten relativ viele kurzdauernde oberflächliche Thrombosen auf, wogegen die langdauernden schweren selten sind (junge, kräftige Patienten).

Zusammenfassung. Auf Grund statistischer Unterlagen werden die klinischen Unterschiede der Thromboembolie in den verschiedenen Hauptdisziplinen der Medizin dargestellt.

Résumé. Représentation de différents types de thromboembolie sur la base de statistiques dans les différentes disciplines de la médecine.

Summary. Some different types of thromboembolic disease are represented, based on statistics of internal, surgical, gynæcological and obstetrical clinics.

Thromboemboliemortalität in der Schweiz 1951/52

(Ausstellung)

P. Friedli

Universitätsfrauenklinik Basel (Schweiz) – Direktor: Prof. Th. Koller

Auf Grund ausführlicher Auszüge aus der Todesursachenstatistik des Eidgenössischen Statistischen Amtes in Bern (Direktor Dr. *A. Koller*[1]) wurden folgende Tabellen berechnet, welche die Thromboemboliemortalität in der Schweiz an Hand des Zahlenmaterials der Jahre 1951/52 schildern sollen.

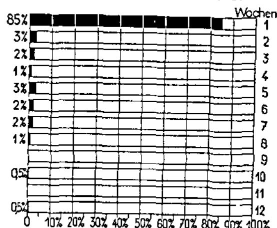
Die Mortalitätsursachenstatistik wird erstellt auf Grund der Sterbekarten, welche von den praktizierenden Ärzten eingeschickt werden. Daß eine solche Statistik ihre Lücken haben muß, ist evident. Aus naheliegenden Gründen wäre es müßig, zu viel daraus entnehmen zu wollen. Immerhin lassen sich doch einige Gesetzmäßigkeiten erkennen.

A. Allgemeine Mortalität 1951/52

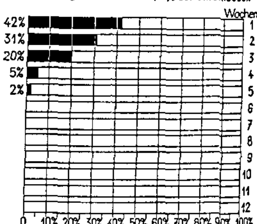
Aus Abb. 3 ist ersichtlich, wieviele Thromboembolietodesfälle auf 10 000 *Gestorbene* je Altersstufe entfallen. Das *Überwiegen der weiblichen* Thromboemboliemortalität tritt noch prägnanter in Erscheinung.

[1] Besonderen Dank an Dr. *W. Ott*, 1. Adjunkt des Eidgenössischen Statistischen Amtes, Bern, für seine Bemühungen und Ratschläge.

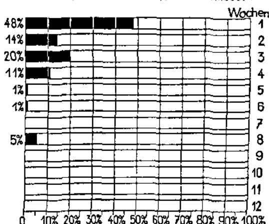
Medizin
Tödliche Lungenembolien in 6°/₀₀ aller Patienten
Tödliche Lungenembolien in 16°/₀ der Thrombosen



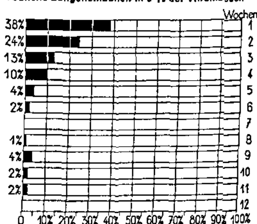
Chirurgie
Tödliche Lungenembolien in 2,2°/₀₀ der Fälle
Tödliche Lungenembolien in 7,7°/₀ der Thrombosen



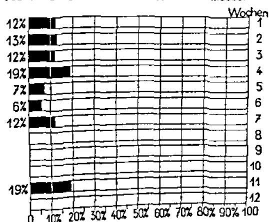
Operative Gynäkologie
Tödliche Lungenembolien in 0,7°/₀₀ der Fälle
Tödliche Lungenembolien in 1°/₀ der Thrombosen



Nicht-operative Gynäkologie
Tödliche Lungenembolien in 0°/₀₀ aller Patienten
Tödliche Lungenembolien in 0°/₀ der Thrombosen



Sectiones
Tödliche Lungenembolien in 0°/₀₀ der Fälle
Tödliche Lungenembolien in 0°/₀ der Thrombosen



Vaginale Geburten
Tödliche Lungenembolien in 0°/₀₀ der Fälle
Tödliche Lungenembolien in 0°/₀ der Thrombosen

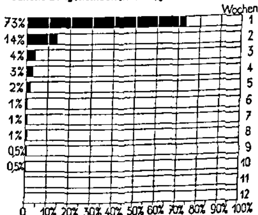


Abb. 5.

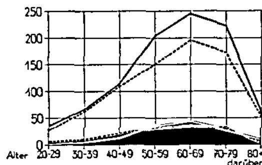


Abb. 4. Operative Todesfälle (absolute Zahlen).

In Abb. 4 sind sämtliche während oder nach der Operation Gestorbenen, danach gesondert die Thromboemboliетodesfälle aufgeführt. Total Todesfälle pro Jahr:

Männer 940, davon Thromboemboliеtodesfälle 139
Frauen 740, davon Thromboemboliеtodesfälle 134

Der Gipfelwert bei den 60–69jährigen (relativ viele Operationen, größere Gefährdung) fällt vor allem auf.

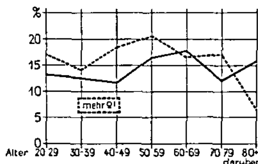


Abb. 5. Anteil der Thromboembolie an der Operationsmortalität (in %).

Beispiel: Von 100 während oder nach der Operation gestorbenen Frauen von 50–59 Jahren erlagen 21,8 einer Thromboembolie, wogegen nur 16,5 von 100 Todesfällen bei den Männern gleichen Alters thromboembolisch bedingt waren

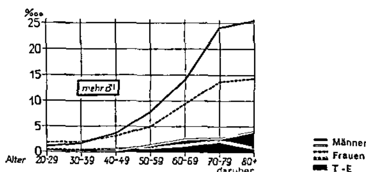


Abb. 6. Operationsmortalität (bezogen auf 10 000 Lebende pro Altersgruppe).

Beispiel: Von 10000 lebenden Männern zwischen 50 und 59 Jahren starben 7,7 während oder nach einer Operation, davon 1,3 an Thromboembolie. Die entsprechenden Zahlen für die Frauen lauten 5 und 1.

a) Eindrücklich sind vor allem die Verhältnisse bei den 20–29jährigen: Von 705 Todesfällen (Durchschnitt 1951/52) bei den Frauen waren 21 durch eine Thromboembolie bedingt (= 300‱) (Wochenbett!) Nur 3 von 1281 Männern erlagen einer Thromboembolie (= 24‱). Total Todesfälle pro Jahr (20jährige und Ältere)

Männer 22 709, davon Thromboembolietodesfälle 135
Frauen 22 281, davon Thromboembolietodesfälle 219

b) Der Anteil der thromboemboliebedingten Todesfälle nimmt mit dem Alter relativ ab, da die übrigen kardiovasculären Affektionen und die Malignome signifikant zunehmen.

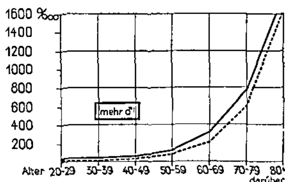


Abb. 1. Gesamtmortalität (in ‱).

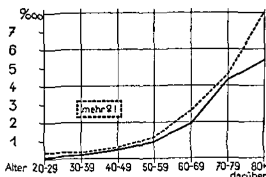


Abb. 2. Thromboemboliemortalität (in ‱).

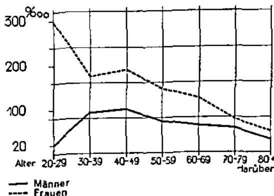


Abb. 3. Anteil der Thromboemboliemortalität an der Gesamtmortalität (in ‱).

D. Geburtshilfliche Mortalität 1951/52

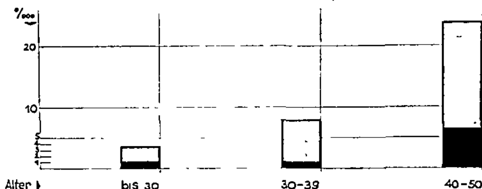


Abb. 9a. Gesamtmortalität und Thromboemboliemortalität (auf 10 000 Geburten pro Altersklasse bezogen)

Beispiel: Von 10 000 Gebärenden bis zu 30 Jahren starben 3,6 während oder nach einer Geburt, davon 1,4 an Thromboembolie.
Total: Geburtshilfliche Mortalität in der Schweiz 1951/52 6‰₀; davon Thromboemboliemortalität: 1,6‰₀ (51 Todesfälle, davon 13 an Thromboembolie, auf 79 800 Geburten).

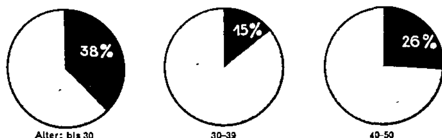


Abb 9 b. Anteil der Thromboembolie an der geburtshilflichen Mortalität.

Beispiel 38% sämtlicher geburtshilflicher Todesfälle bei den Gebärenden bis zu 30 Jahren sind thromboembolisch bedingt.

Auszüge des Eidgenossischen Statistischen Amtes in Bern aus der Todesursachenstatistik. – Stat. Jahrbuch der Schweiz 1951 und 1952. Basel 1952 und 1953. – Nachschreibungen des Eidgenossischen Statistischen Amtes, Bern.

Zusammenfassung. An Hand von Tabellen wird die Thromboemboliemortalität der schweizerischen Bevölkerung geschildert: A. Thromboembolie als Haupttodesursache. B. Thromboembolie als Todesursache bei Operationen. C. Thromboembolie als Todesursache bei einzelnen Operationen. D. Thromboembolie als Todesursache in der Geburtshilfe.

Summary. The thromboembolism mortality of the population of Switzerland is shown on tables: A. Death caused by thromboembolism B Death caused by thromboembolism after operations in general. C. Death caused by thromboembolism after various operations. D. Death caused by thromboembolism in obstetrics

Abb. 5 gibt eindrucklicheren Aufschluß als Abb. 6 uber die großere Thromboemboliesterblichkeit bei den Frauen. Eindeutig wäre erst eine Statistik, welche die Operationstodesfälle in Bezug setzen konnte zu der Zahl der tatsachlich durchgefuhrten Operationen So ware es möglich, einen Maßstab fur die Thromboemboliegefährdung bei operativen Eingriffen in den verschiedenen Altersstufen zu gewinnen. Schritte zu einer solchen Ergänzung der schweizerischen Todesursachenstatistik waren wunschenswert.

C. Thromboemboliemortalitat bei verschiedenen Operationen 1951/52

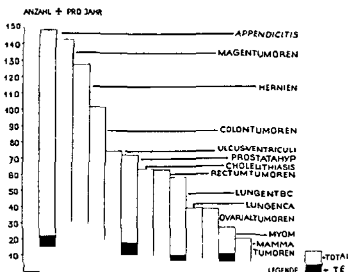


Abb. 7. Gesamttodesfälle und Thromboembolietodesfälle (absolute Zahlen).

Beispiel 149 Todesfälle an Appendektomie, davon 22,5 an Thromboembolie; 28 Todesfälle an Myomoperation, davon 11,5 an Thromboembolie.

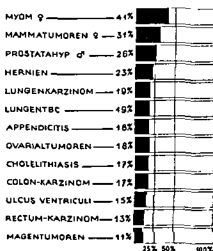


Abb. 8. Anteil der Thromboembolie am Operationstod (in %) (Auswertung von Abb. 7).

Beispiel: Bei den Todesfällen während oder nach Myomoperation entfielen 41% auf Thromboembolie. Bei den Todesfällen während oder nach Appendektomien entfielen 18% auf Thromboembolie.

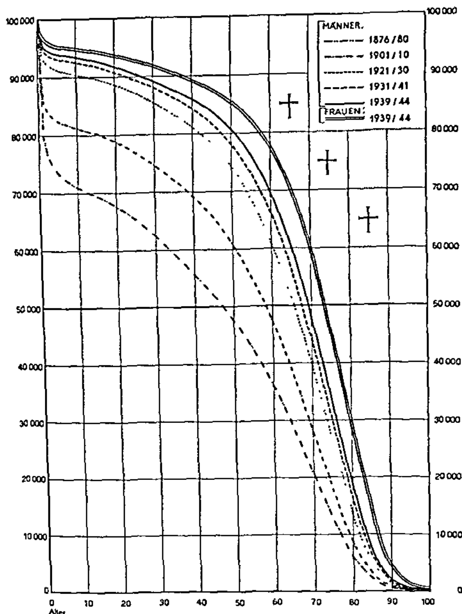


Abb. 2 Überlebensordnung.

Die Überlebensordnung geht aus von einer geschlossenen Personengesamtheit[2] von 100 000 neugeborenen Knaben oder 100 000 neugeborenen Mädchen und schildert drastisch deren Abbau. Es ist

[2] Geschlossene Personengesamtheit: Neueintritt ist nicht möglich, der Tod ist die einzige Abgangsmöglichkeit.

Zunahme der thromboemboliegefährdeten Patientenkategorie (Altersstrukturwandel in der schweizerischen Wohnbevölkerung 1860-1953)

(Ausstellung)

P. Friedli

Universitätsfrauenklinik Basel (Schweiz) – Direktor: Prof. Th. Koller

Um zu belegen, wie sich die thromboemboliegefährdete Patientenkategorie jährlich vergrößert (Überalterung!), haben wir in den folgenden Tafeln 1. den Rückgang der Sterblichkeit und 2. den Altersstrukturwandel zur Darstellung gebracht. Dabei stützten wir uns vor allem auf das reichhaltige Material, das uns vom Eidgenössischen Statistischen Amt in Bern (Direktor: Dr. *A. Koller*) überlassen wurde[1].

1. Rückgang der Sterblichkeit

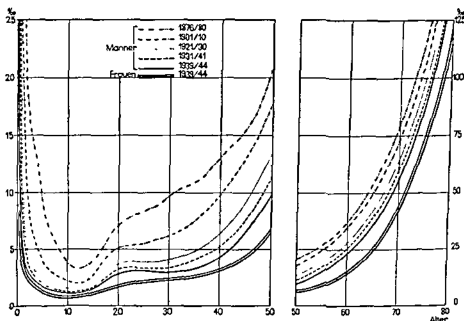


Abb. 1. 1jährige Sterbenswahrscheinlichkeit.

Abb. 1 kann entnommen werden, wieviele Personen jeden Alters innert Jahresfrist sterben.

Beispiel: Wenn aus genügend Beobachtungen hervorgeht, daß von 1000 Personen, die den 40. Geburtstag erreicht haben, 13 vor dem 41. Geburtstag sterben, dann beträgt die 1jährige Sterbenswahrscheinlichkeit 13‰.

Anwendung: 1jährige Sterbenswahrscheinlichkeit für die 60jährigen Männer 1939/44 = 23‰, d. h. 23 60jährige Männer von 1000 sterben im nächsten Jahr.

Aus der Abbildung ist ohne weiteres die Sterblichkeitsabnahme in den letzten Jahrzehnten ersichtlich.

---

[1] Besonderen Dank an Prof. *W. Wegmüller* vom Eidgenössischen Statistischen Amt für seine wertvollen Hinweise.

In den Abb. 3–6 wird in halbperspektivischer Art der Zuwachs der Wohnbevölkerung an über 50 Jahre Alten zur Darstellung gebracht, wobei die einzelnen Altersgruppen kulissenartig in einem würfelgitterartigen System angeordnet sind. Die waagrechte Achse bezieht sich auf die betrachteten Kalenderjahre, wogegen die senkrechten Achsen jeweils entweder die absolute Zahl der Angehörigen einer bestimmten Altersgruppe oder aber den Anteil derselben an der Gesamtbevölkerung in % angeben.

Abb. 5 und 6. Altersstrukturwandel im Kanton Basel-Stadt

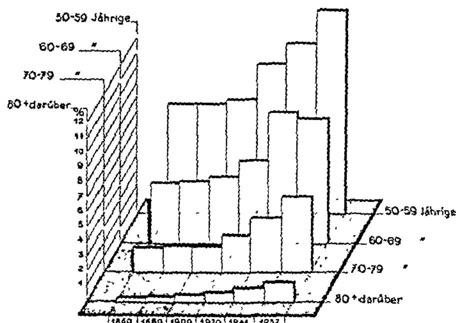


Abb. 5. Anteil der Altersklassen an der Gesamtbevölkerung.

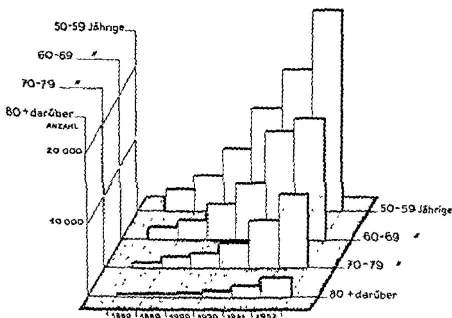


Abb. 6. Absolute Zahlen.

2. Altersstrukturwandel in der Schweiz und im Kanton Basel-Stadt

Den Abb. 1 und 2 wurde eine fiktive geschlossene Personengesamtheit zugrunde gelegt, wogegen in den nun folgenden Tabellen die tatsächlich durch Volkszahlung gewonnenen Werte dargestellt werden (Einfluß ausländischen Zuzuges usw. ebenfalls berücksichtigt)

Abb. 3 und 4. Altersstrukturwandel in der Schweiz

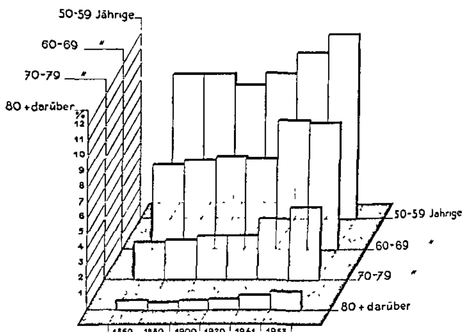


Abb. 3. Anteil der Altersklassen an der Gesamtbevolkerung.

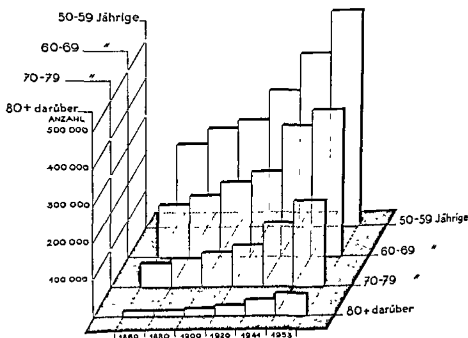


Abb. 4 Absolute Zahlen.

Die Häufigkeit der Thrombose liegt bei uns bei den Durchschnittswerten der Weltliteratur, die Embolie aber ist seltener (Tab. 1).

Tabelle 1

	Laparotomien	Thrombosen		Embolien	
		Fälle	%	Fälle	%
Yagi (Okayama)	4876	77	1,6	5	0,106
Matsuoka (Kyoto)	7076	39	0,55	11	0,16
Heglar	2200	34	1,6	8	0,24
Lindemann	2324	25	1,07	6	0,26
Schumacher	4170	32	0,77	17	0,41
Rosthorn	867		2,3		1,00
Opitz	2053		1,75		1,22
Schmidt	6114	134	2,19	26	0,42
von Franqué	1504		2,63		3,84
Jaschke	4170		0,6		0,78
Japan	11 952	116	0,97	16	0,13

2. Art der Operation

der operativen Eingriffe Embolie kam bei Probelaparotomie vor.

Tabelle 2

Laparotomien	Anzahl	Thrombosen		Embolien	
		Fälle	%	Fälle	%
Abdominale erweiterte Hysterektomien	808	26	3,3	3	0,37
Abdominale einfache Hysterektomien	272	13	4,8	0	0
Abdominale supravaginale Amputationen	702	18	2,6	0	0
Sonstige Laparotomien	2920	20	0,7	2	0,07

3 Grundkrankheit

Hauptkrankheiten waren Cervixkarzinome, Uterusmyome und Chorionepitheliome. Die Frequenz ist aus Tab. 3 ersichtlich. Das Chorionepitheliom ist eine wichtige Krankheit, die Thrombose in einem hohen Prozensatz verursacht Darüber ist in der Literatur fast nichts zu finden

Tabelle 3

	Laparotomien	Thrombosen		Embolien	
		Fälle	%	Fälle	%
Cervixkarzinome	1032	19	1,8	3	0,29
Uterusmyom	804	20	2,5	1	0,12
Chorionepitheliom	77	4	5,2	0	0

Tabelle zu Abb. 4

Schweiz	1860	1953	Anstieg
50–59jährige	213 039	577 738	+150%
60–69jährige	138 989	395 429	+190%
70–79jährige	69 762	228 445	+280%
80jährige und Ältere	11 649	58 275	+400%

Analog den Abb. 3 und 4 wurden die Verhältnisse im Kanton Basel-Stadt aufgezeichnet (Abb. 5 und 6). Die Vergrößerung der Altersklassen der über 50jährigen ist noch grotesker.

Basel-Stadt (Abb. 6)	1860	1952	Anstieg
50–59jährige	2968	27 590	+ 830%
60–69jährige	1627	16 899	+ 940%
70–79jährige	634	10 052	+1480%
80jährige und Ältere	95	2 435	+2460%

Schweiz. Volkssterbetafeln 1931/41 und 1939/44. Stat. Quellenwerke der Schweiz, Heft 232, Reihe 4, BK 4. Bern 1951. – Stat. Jahrbuch der Schweiz 1951 und 1952. Basel 1952 und 1953. – Stat. Jahrbuch des Kantons Basel-Stadt 1951 und 1952. Basel 1952 und 1953. – Nachschreibungen des Eidgenössischen Statistischen Amtes, Bern.

Zusammenfassung. An Hand von Tabellen wird der Rückgang der Mortalität und die Vergrößerung des Bestandes der mehr als 50 Jahre Alten (Thromboemboliegefährdung!) in der Schweiz und in Basel dargestellt.

Résumé. Nous avons démontré à l'aide de tableaux la diminution de la mortalité ainsi que l'augmentation des survivants après la 50e année (disposition aux thromboembolies!) en Suisse et dans la ville de Bâle.

Summary. The diminution of the mortality and the increased figure of people aged over fifty (danger of thromboembolism) in Switzerland and in Basel are shown on tables.

Thrombosen und Embolien an der Universitätsfrauenklinik Okayama im Zeitraum 1934–1951

H. Yagi

Universitätsfrauenklinik, Okayama (Japan) – Direktor: Prof. H. Yagi

1. Häufigkeit

Es wurden bei 4876 gynäkologischen Laparotomien in der Zeit von 1934 bis 1951 77 Thrombosen und 5 Embolien gefunden. Die Frequenz beträgt für die Thrombosen 1,6% und für die Embolien 0,1%. Diese Ziffern sind wahrscheinlich zu niedrig.

In der japanischen Literatur berichtete *Matsuoka* 1932 aus Kyoto in einer Statistik über 7076 gynäkologische Laparotomien, bei welchen 0,55% Thrombosen und 0,16% Embolien vorkamen.

Résumé. Sur 4876 cas de laparotomies, il y avait 77 cas de thromboses (1,6%) dont 69 à gauche, 5 à droite et 3 bilatérales. Ages des patientes: au-dessous de 30 ans 0,4% de thrombose, de 30–40 ans 1,3%, au-dessus de 40 ans 2,5%. Genres d'opérations: hystérectomies élargies 3,3%, hystérectomies simples 4,8%, amputations supravaginales 2,6%, etc. Il n'y avait donc pas de relation entre la gravité de l'intervention et la fréquence de la thrombose. Selon les statistiques, la fréquence des thromboses post-opératoires dans les cas de chorioépithéliome est de 5,2%, de carcinome du col de 1,8% et de fibromyome de 2,5%, etc. On a constaté une fréquence élevée également chez les patientes anémiques. D'après ces données, on peut dire que ces complications sont en rapport avec la maladie, l'âge, l'état général avant l'opération et surtout avec l'anémie (hémoglobine au-dessous de 50% Sahli).

Summary. Among 4876 laparotomies occurred 77 cases of thromboembolism (1,6%). 69 times the thrombosis affected the left leg, 5 times the right one and 3 times both sides were affected. Age of patients: below 30 years 0,4% thrombosis, 30–40 years 1,3% and above 40 years 2,5%. Operations carried out enlarged hysterectomy 3,3%, simple hysterectomy 4,8%, supravaginal amputation 2,6% etc. No connection with the extent of the performed operation could be observed. A statistically significant frequency was found in patients operated on chorionepithelioma (5,2%). A high frequency was also observed in anemic patients. In conclusion there may be assumed that these complications are connected with the main disease, the age and the general preoperative condition (especially anemia below 50% Sahli) of the treated patients.

Thrombosen und Embolien an der Universitätsfrauenklinik Helsinki im Zeitraum 1935–1952

A. Turunen und P. Vara

I. Universitätsfrauenklinik (Direktor Prof. A. Turunen) und II. Universitätsklinik (Direktor Prof. P. Vara), Helsinki (Finnland)

In der Universitatsfrauenklinik Helsinki hat man sich schon seit langem der Thrombose-Embolie-Frage zugewandt. Als einen Beweis hierfur konnen wir anfuhren, daß der damalige Direktor unserer Klinik, Prof. *S. E. Wichmann*, auf dem internationalen Gynakologen-

[illegible]

r Klinik durchgefuhrt worden.

wandt, jedoch nicht prophylak-

sondern nur in solchen Fallen, bei denen die Gefahr einer Thrombose angenommen wird. Nachstehend sei das Thrombose-Embolie-Material der Universitatsfrauenklinik Helsinki von 1935 bis einschließlich 1952 angefuhrt.

Wahrend dieses Zeitraums fanden in unserer Klinik 91 858 Geburten statt, davon waren 7251 operative und 84 607 spontane Entbindungen. Gynakologisch wurden 69 819 Patientinnen behandelt, davon mit Laparotomien 16 971, mit Operationen auf vaginalem Wege 25 829. 27 019 Patientinnen vorwiegend mit Entzundungen wurden nicht operiert. Eine

4. Alter der Patientinnen

Thrombose kommt häufiger bei älteren Patientinnen (über 41 Jahren) vor als bei jüngeren.

Tabelle 4

Alter	Laparotomien	Thrombosen		Embolien	
		Fälle	%	Fälle	%
Über 50 Jahre	631	16	2,5	4	0,63
50–41 Jahre	1421	36	2,5	0	0
40–31 Jahre	1621	21	1,2	1	0,06
30–21 Jahre	1112	4	0,75	0	0

5. Lokalisation

Alle 77 Fälle von Thrombose waren in der tiefen Unterschenkelvene lokalisiert. Links 69 (89,6%), rechts 5 (6,1%) und beiderseits 3 (1%). Von den Emboliefällen waren 3 Hirn- und 2 Lungenembolien

6. Zeit des Auftretens

Thrombosen kamen durchschnittlich in der 2. Woche (26 Fälle = 33,7%) und in der 3. Woche (17 Fälle = 22%) vor Die frühesten Thrombosen wurden am 2. Tage nach der Operation und die spätesten am 59. Tage gefunden.

7. Anämie vor der Operation

Der Zusammenhang zwischen Anämie und Thrombose oder Embolie wurde schon von verschiedenen Autoren diskutiert (*Virchow*, *Matsuoka*, *Miura* usw.). Unsere Untersuchung kann, wie Tab. 5 zeigt, einen innigen Zusammenhang zwischen beiden Faktoren bestätigen.

Tabelle 5

Hb (Sahli)	Laparotomien	Thrombosen	
		Fälle	%
51% und mehr	4378	52	1,18
50% und weniger	324	25	7,71

Die Anämie (Hb-Zahl unter 50% Sahli) ist ohne Zweifel ein wichtiger Anlaß zur Thrombose Man muß also eine starke Anämie möglichst vor der Operation behandeln.

Matsuoka, H.: Jap. J. Obstet. Gynec. 15, 5 (1932). – *Miura, K.* Acta gynaec. Okayama 1, 4 (1943). – *Kida, K.*: J. Jap. Obstet. Gynec. Soc Chugoku Distr 1, 2 (1952).

Zusammenfassung. Es gab unter 4876 Laparotomien 77 Thrombosen (1,6%)· links 69, rechts 5 und beidseits 3 Fälle. Alter der Patientinnen: unter 30 Jahren 0,4% Thrombosen, 30–40 Jahre 1,3%, über 40 Jahren 2,5%. Arten der Operation· erweiterte Hysterektomie

[illegible]

Komplikationen mit Grundkrankheit, Alter und Allgemeinzustand vor der Operation, insbesondere mit der Anämie (Hb unter 50% Sahli) im Zusammenhang stehen.

Résumé. Sur 1876 cas de laparotomies, il y avait 77 cas de thromboses (1,6%) dont 69 à gauche, 5 à droite et 3 bilatérales. Ages des patientes: au-dessous de 30 ans 0,4% de thrombose, de 30–40 ans 1,3%, au-dessus de 40 ans 2,5%. Genres d'opérations: hystérectomies élargies 3,3%, hystérectomies simples 1,8%, amputations supravaginales 2,6%, etc. Il n'y avait donc pas de relation entre la gravité de l'intervention et la fréquence de la thrombose. Selon les statistiques, la fréquence des thromboses post-opératoires dans les cas de chorio-épithéliome est de 5,2%, de carcinome du col de 1,8% et de fibromyome de 2,5%, etc. On a constaté une fréquence élevée également chez les patientes anémiques. D'après ces données, on peut dire que ces complications sont en rapport avec la maladie, l'âge, l'état général avant l'opération et surtout avec l'anémie (hémoglobine au-dessous de 50% Sahli).

Summary. Among 1876 laparotomies occurred 77 cases of thromboembolism (1,6%). 69 times the thrombosis affected the left leg, 5 times the right one and 3 times both sides were affected. Age of patients: below 30 years 0,4% thrombosis, 30–40 years 1,3% and above 40 years 2,5%. Operations carried out. enlarged hysterectomy 3,3%, simple hysterectomy 1,8%, supravaginal amputation 2,6% etc. No connection with the extent of the performed operation could be observed. A statistically significant frequency was found in patients operated on chorionepithelioma (5,2%). A high frequency was also observed in anemic patients. In conclusion there may be assumed that these complications are connected with the main disease, the age and the general preoperative condition (especially anemia below 50% Sahli) of the treated patients.

Thrombosen und Embolien an der Universitätsfrauenklinik Helsinki im Zeitraum 1935–1952

A. Turunen und P. Vara

I. Universitätsfrauenklinik (Direktor: Prof. A. Turunen) und II. Universitätsklinik (Direktor Prof. P. Vara), Helsinki (Finnland)

In der Universitätsfrauenklinik Helsinki hat man sich schon seit langem der Thrombose-Embolie-Frage zugewandt. Als einen Beweis hierfür können wir anführen, daß der damalige

m Jahre 1945 angewandt, jedoch nicht prophylak-

Fällen, bei denen die Gefahr einer Thrombose angenommen wird. Nachstehend sei das Thrombose-Embolie-Material der Universitätsfrauenklinik Helsinki von 1935 bis einschließlich 1952 angeführt.

Während dieses Zeitraums fanden in unserer Klinik 91 858 Geburten statt, davon waren 7251 operative und 84 607 spontane Entbindungen. Gynäkologisch wurden 69 819 Patientinnen behandelt, davon mit Laparotomien 16 971, mit Operationen auf vaginalem Wege 25 829. 27 019 Patientinnen vorwiegend mit Entzündungen wurden nicht operiert. Eine

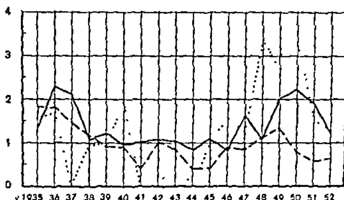


Abb. 1. —— = Entbindungen, ---- = gynäkologische Fälle, ... = Radiumfälle.

Radiumbehandlung kam in 2647 Fallen zur Durchführung; zum großten Teil handelte es sich hier um Collumkarzinome.

Abb. 1 zeigt

suchungsmater,

die oberflächlichen und tiefen Thrombosen der unteren Gliedmaßen. Sämtliche Gruppen lassen periodische Schwankungen der Frequenz erkennen, und die Kurven verlaufen ungefähr gleich. Die aseptischen und die infektiösen Thrombosen, desgleichen die tiefen und die oberflachlichen werden nicht gesondert aufgeführt

Aus der Abbildung ist weiterhin ersichtlich, daß nach dem Jahre 1938, als das Fruhaufstehen eingefuhrt wurde, die Thrombosefrequenz bis zum Jahr 1946 stetig absank, danach aber wieder allmahlich anstieg, und zwar auch im Jahre 1945, in dem, wie erwahnt, in thrombosegefahrdeten Fällen noch zusätzlich die prophylaktische Antikoagulantientherapie in Anwendung kam.

1935–1937, in den drei letzten Jahren also vor Einfuhrung des Fruhaufstehens, betrug die Thrombosefrequenz bei den Entbindungen 1,93±0,16% Der entsprechende Wert fur den Zeitraum 1938–1952 belauft sich auf 1,36±0,04%. Die Differenz ist mathematisch-statistisch gesichert und deutet an, daß dem frühen Aufstehen allem Anschein nach eine deutliche Wirkung auf die Thrombosefrequenz im Sinne einer Senkung zukommt.

Bei Spontangeburten (84 607 Falle) beträgt die Thrombosefrequenz 1,15% und ist damit deutlich geringer als bei den operativen Geburten, bei denen wiederum die per vias naturales entbindenden Operationen (3226 Falle) mit 4,60% deutlich höhere Frequenzen aufweisen

bei den Erstgebärenden unter 30 Jahren (32 054 Fälle). Bei den älteren Primiparae (7084 Falle) ist sie schon bedeutend hoher, nämlich 2,95%, und zwar wegen der erheblich größeren Opera

II-, III- und IV-

4,15% findet m

zogerten Geburtsablauf und im höheren Alter der Patientinnen mit reichlichen Venenerweiterungen im Gebiet der unteren Gliedmaßen; hinzu kommen noch einige andere Ursachen, auf die weiter unten eingegangen wird.

Auf der Suche nach den Ursachen der unterschiedlichen Thrombosefrequenz in den verschiedenen Paritätsgruppen haben wir unter anderm auch die Dauer des Partus in den einzelnen Gruppen ermittelt (s. Tab. 1).

Tabelle 1

	Geburtsdauer	Gewicht des Kindes g	Rohrer-Index %	Thrombosefrequenz %
I parae (unter 30 J.)	22 Std. 29 Min.	3394	1,67	0,68
I parae (30jährige und ältere) . .	26 Std 8 Min.	3420	1,73	2,95
II, III-, IV-parae	13 Std. 47 Min.	3550	1,75	1,67
≥ V-parae.	15 Std. 40 Min	3640	1,80	4,15

Die erhohte Thrombosefrequenz bei den alten Erstgebarenden und den ≥ V-parae erklart sich also wenigstens zum Teil durch die lange Geburtsdauer.

Bei zunehmendem Geburtsgewicht des Kindes vergroßert sich wegen der vermehrten Moglichkeit einer Schädigung der Beckengewebe der Mutter natürlich auch die Thrombosegefahr. Aus Tab. 1 ist daneben noch ersichtlich, daß bei den alten Erstgebarenden und den ≥ V-parae die Frucht relativ großer war als in den beiden anderen unterschiedenen Gruppen.

Den Einfluß der Konstitution haben wir durch den Rohrer-Index auszudrucken versucht. Seinen hochsten Wert erreicht dieser Index bei den ≥ V-parae (Tab 1), was besagt, daß diese voluminoser sind als die ubrigen Gebärenden. Außerdem findet man bei ihnen reichlicher Varicen und Kreislaufstorungen. Daneben hat die Elastizität der Gewebe nachgelassen. Das sind alles Umstände, die zur

gesichert.

einer Thrombosefrequenz von
1,65% bei den Laparotomien
ten Fälle mit 1,40%. Fur die
,. Bei
i den
ar in

Der Rohrer-Index steigt zunächst mit zunehmendem Alter und sinkt dann wieder ab: 30–39 Jahre 1,61%, 40–49 Jahre 1,65%, 50–60 Jahre 1,57%. Eine klare Beziehung zur Thrombosefrequenz scheint nicht zu bestehen.

Bei der Beurteilung der Emboliefalle auf Grund der Krankengeschichten sind wir zum Ergebnis gekommen, daß die einzige zuverlassige Grundlage fur die Bestimmung der Emboliefrequenz die Fälle mit todlichem Ausgang bilden Die ubrigen als Embolien diagnostizierten Falle lassen großtenteils verschiedene Deutungen zu, und wir beschranken uns deshalb lediglich auf die erstgenannten.

Embolien in Verbindung mit dem Partus oder wahrend der Schwangerschaft traten in unserem gesamten Material in 11 Fallen (0,012%) auf, davon 5mal bei Spontangeburten (0,0064%) und 6mal bei Kaiserschnitten (0,149%). Die gesamte Thromboemboliefrequenz in dieser Gruppe (1308 Fälle) betragt 1,42% (Tab. 2)

Im Anschluß an gynakologische Laparotomien sind Embolien im Material 19mal (0,112%), in Verbindung mit Operationen per vaginam 4mal (0,0155%), bei entzundlichen Erkrankungen 10mal (0,0370%) und bei Radiumbehandlung 9mal (0,340%, dies war die hochste gefundene Frequenz) vorgekommen. Fur die ganze Gruppe ergibt sich eine Frequenz von 0,879% (614 Falle) (Tab. 2).

Tabelle 2
Thromboemboliefrequenz im Zeitraum 1935–1952

	Thrombosen %	Embolien %
Alle Geburten	*1,41*	*0,012*
Spontane Geburten	1,15	0,0064
Vaginal operative Geburten	4,60	–
Sectio caesarea	3,55	0,149
Gynäkologische Fälle . .	*0,83*	*0,0172*
Laparotomien	1,65	0,112
Vaginale Operationen . .	0,57	0,0155
Entzündliche Fälle . .	0,57	0,0370
Radiumfälle .	1,40	0,340

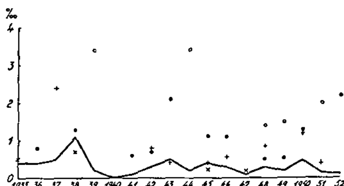


Abb 2. • = postoperative gynäkologische Fälle, o = geburtshilfliche Operationen, × = spontane Geburten, + = gynäkologische Fälle ohne Operation.

de
sir .
kologischen Fällen, den geburtshilflichen Operationen, den spontanen Geburten und den nicht-operativen gynäkologischen Fällen eingezeichnet Wir sehen, daß die Frequenz der tödlichen Embolien in den zwei letzten Jahren des Diagramms erfreulich niedrig liegt, ferner daß die gynäkologischen Laparotomien keinen Anteil an deren Entstehung haben.

Besprechung der Ergebnisse

Nicht gering ist die Anzahl der Maßnahmen, die im Schrifttum als Prophylaxe der Thrombosen und Embolien empfohlen worden sind, wie z. B. Atemübungen (4, 10), Bettgymnastik (4,10), Beinmassage (13), Liegen mit erhöhtem Fußende (7), Einwickeln der untern Gliedmaßen mit elastischen Binden (12), frühes Aufstehen (4, 6, 14, 15, 16) und Anwendung von Antikoagulantien (5, 8, 16) Ohne jeden Zweifel fördert aktive Beingymnastik im Bett die venöse Zirkulation in den unteren Extremitäten und dem Becken, die wegen der horizontalen Lage der Beine jedoch nicht wirksam genug ist. Erst wenn man den Patienten aufstehen und herumgehen läßt, tritt eine ausgesprochene und dauernde Besserung der Zirk
gezeigt worden ist.
lung des Körpers di

Vasodilatatoren und -konstriktoren der Venen ausuben und so die Zirkulation fordern. Wie aus Abb. 1 ersichtlich ist, trat in der Thrombosefrequenz unserer Klinik nach Einführung des fruhen Aufstehens im Jahre 1938 eine deutliche Abnahme der Werte von 1927–1936 ein (1,70% bei allen Geburten und 2,77% bei allen gynakologischen Fallen) (11, 14). Die

der erwähnten Antikoagulantienprophylaxe ein Anstieg der Thrombosefrequenz sowohl bei den Geburten wie auch den gynäkologischen und den Radiumfallen zu verzeichnen. Eine erschopfende Erklarung hierfur konnen wir nicht geben. Es ist aber bekannt, daß selbst viele große Thrombosestatistiken beträchtliche Schwankungen der jährlichen Frequenz aufweisen.

Die prophylaktische Behandlung von Thrombose und Embolie mit Antikoagulantien wurde 1945 begonnen, zunachst in kleinerem, spater, nach 1948, in größerem Ausmaß. Dabei kamen Antikoagulantien nur dann zur Anwendung, wenn die Patientin als thrombosegefährdet angesehen wurde, wie etwa in Fallen fruher uberstandener Thrombose mit Disposition zu solcher, ferner bei korpulenten, herzleidenden, anamischen Patientinnen. Eine Wirkung dieser Behandlung ist deutlich zu erkennen gewesen. Daß die Thromboemboliefrequenz dessenungeachtet nicht gesunken ist, mag daher kommen, daß sich das Patientenmaterial seinem Charakter nach verandert hat. Das Operationsmaterial ist komplizierter geworden, das Durchschnittsalter der Operierten ist gestiegen, so daß sich heute unter ihnen zahlreichere Karzinompatientinnen befinden als fruher, was wiederum die Thrombosefrequenz gesteigert hat. Auch der Umstand, daß der Anteil der alten Erstgebarenden im Material zugenommen hat, begunstigt die Entstehung von Thrombosen.

Eine bemerkenswerte Tatsache, die sich bei Embolien mit todlichem Ausgang in Verbindung mit der Antikoagulantientherapie ergeben hat, ist die haufig allzu niedrige Dosierung der letzteren Ferner hat man hinsichtlich der Prophylaxe zu berucksichtigen, daß sie während der ganzen Dauer des Krankenhausaufenthalts fortzusetzen ist, weil sich der größte Teil der Thrombosen erst nach dem 7. Tage einstellt. Darum mussen die Patientinnen noch wahrend der folgenden 3 und 4 Woche poliklinisch behandelt werden.

1. *Bauer, G.* Acta chir. scand. 90, 229 (1944). – 2. *Frimann-Dahl, J.* Acta chir. scand Suppl. 76 (1935) – 3. *Frykholm, B* Nord. Med. 4, 3534 (1934) – 4. *von Jaschke, Th.* Arch Gynäk. 129, 952 (1927). – 5. *Jorpes, E.* Nord. Med 22, 1097 (1944), Acta chir scand Suppl. 149 (1950). – 6. *Küstner, O.* Mschr. Geburtsh 15, 329 (1878) – 7. *Lennander, K* Zbl Chir. 1899, 19. – 8 *Merz, W..* Gynaecologia (Basel) Suppl. 130 (1950). – 9 *Mortens, J* Acta obstet gynec. scand. 24, 278 (1944) – 10. *Payr,*
Acta Soc. Med. «Duodecim». – 12 *Schumacher, P..*
Sylvan, F. Fortschr Ther. 15, 20 (1939) – 14. *Vara,*
. *Wichmann, S. E.* Int. Congr. Verloskunde en Gy-
us, H Acta med. scand Suppl. 171, (1946).

Zusammenfassung. Es werden die in der I. und II Universitätsfrauenklinik zu Helsinki in den Jahren 1935–1952 beobachteten Thrombosen und todlichen Embolien bei 91 858 Entbindungen und 69 819 gynakologisch Erkrankten zusammengestellt. Die Thrombosenfrequenz bei den ersteren betrug 1,41%, die Emboliefrequenz 0,012% und die gesamte Thromboemboliefrequenz 1,42% Die Thrombosenfrequenz bei den abdominalen Schnittentbindungen betrug 3,55%, bei den vaginal entbindenden Operationen 4,60% und bei den Spontangeburten 1,15%. Als Emboliefrequenzen ergaben sich bei Kaiserschnitten 0,149% und bei spontanen Geburten 0,0064% Bei den gynakologischen Laparotomien war die Thrombosefrequenz 1,65%, bei den Operationen per vaginam 0,57% und bei Radium-

behandlung 1,40%; die entsprechenden Emboliefrequenzen lauten auf 0,112, 0,016 und 0,34%. – Nach Einführung des frühen Aufstehens (1938) sank die Thromboemboliefrequenz von ihrem für die Periode 1935–1937 geltenden Wert von 1,82% auf 1,21% (1938–1952) ab, was deutlich für das frühe Aufstehen als einen die Thrombosefrequenz senkenden Faktor spricht. Antikoagulantien sind in unserer Klinik seit 1945 verabreicht worden. Ihre prophylaktische Wirkung kommt indessen statistisch nicht zum Vorschein. Ihr therapeutischer Effekt ist aber unbestreitbar.

Résumé. On a réuni les cas de thromboses et d'embolies survenus aux Maternités universitaires I et II d'Helsinki pendant les années de 1935–1952 lors de 91 858 accouchements et 69 819 cas gynécologiques. La fréquence des thromboses en obstétrique s'élève à 1,41%, celle des embolies à 0,012% et la fréquence totale des thromboembolies à 1,42%. La fréquence des thromboses comporte 3,55% lors de césariennes, 4,60% après accouchement opératoire vaginal et 1,15% lors d'accouchements spontanés; la fréquence des embolies lors de césariennes s'élève à 0,149% et lors d'accouchements spontanés à 0,0064%. Dans les cas de laparotomie gynécologique, la fréquence des thromboses comporte 1,65%, dans les opérations per vaginam 0,57% et dans les traitements au radium 1,40%; les valeurs correspondantes pour la fréquence des embolies sont: 0,112, 0,016 et 0,34%. – Après l'introduction, en 1938, du lever précoce, la fréquence des thromboembolies a baissé de 1,82% 1935 à 1937) à 1,21% (1938–1952). Ceci exprime clairement que le lever précoce de la patiente est un facteur abaissant la fréquence des thromboses. Dans notre clinique, les anticoagulants ont été utilisés depuis 1945, cependant leur valeur prophylactique n'est pas mise en évidence dans ces statistiques, mais leur effet thérapeutique est incontestable

Summary. Thrombosis and fatal embolism occurring during 1935–1952 among 91,858 deliveries and among 69,819 gynecologic cases treated in the I. and II. university womens hospital at Helsinki are reported. The frequency of thrombosis in the obstetrical cases amounts to 1.41%, the frequency of embolism to 0.012%, the total frequency of thrombo-embolism to 1.42%. Thrombosis occurred in 3.55% of abdominal cæsarean sections, in 4.60% of vaginal operative deliveries and in 1.15% of spontaneous deliveries. The frequency of embolism amounts to 0.149% in cæsareans and to 0.0064% in spontaneous deliveries. Thrombosis in gynecologic laparotomies amounts to 1.65%, in operations per vaginam to 0.57% and in radium treatment to 1.40%, the corresponding figures for embolism are 0.112, 0.016 and 0.34%.—After the introduction of early ambulation in 1938 the frequency of *thrombo-embolism diminished from 1.82% (1935–1937) to 1.21% (1938–1952)* These figures are speaking clearly in favour of early ambulation as a method to lower the frequency of thrombosis Anticoagulants were used in our hospital since 1945, their prophylactic action does not show up however, whereas their therapeutic effect is not to be denied.

Die tödlichen Lungenembolien an der chirurgischen Klinik Gießen 1931–1953

F. X. Eisenreich

Chirurgische Klinik der Justus Liebig-Hochschule Gießen (Deutschland)
Direktor: Prof. K. Voßschulte

Während in der Behandlung der Thrombose und der Thrombophlebitis in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte erzielt worden sind, ist die Verhütung der foudroyanten postoperativen tödlichen Lungenembolie anscheinend immer noch ein ungelöstes Problem. Wir hatten an unserer Klinik nicht den Eindruck, daß die Gesamtzahl der tödlichen Lungenembolien unter der Antikoagulantienprophylaxe abgenommen hat. Daher haben wir die Embolien, die sich seit dem Jahre 1931 an der chirurgischen Klinik in Gießen ereignet hatten, nach verschiedenen Gesichtspunkten untersucht. Ich will unsere wichtigsten Ergebnisse an Hand einiger Tabellen und Schemata besprechen.

Tabelle I

Chirurgische Klinik Gießen 1931–1953

Aufnahmen 94 169, Operationen 61 431, Todesfälle 4369, Embolien 271 (Operationen 0,4%, Todesfälle 6,2%)

Jahr	Embolien			Jahr	Embolien			Jahr	Embolien		
	Anzahl	Operationen %	Todesfälle %		Anzahl	Operationen %	Todesfälle %		Anzahl	Operationen %	Todesfälle %
1931	6	0,4	4,2	1941	4	0,1	2,0	1949	13	0,4	5,7
1932	14	0,9	9,4	1942	4	0,1	1,9	1950	20	0,6	8,9
1933	9	0,7	6,2	1943	8	0,2	3,7	1951	21	0,8	9,0
1934	17	0,6	10,0	1944	3	0,08	1,1	1952	27	0,9	10,4
1935	8	0,2	3,8	1945	–	–	–	1953	20	0,7	7,3
1936	15	0,5	7,6	1946	4	0,3	3,2				
1937	19	0,6	9,2	1947	6	0,2	3,5				
1938	20	0,8	8,6	1948	5	0,1	2,5				
1939	15	0,7	9,5								
1940	13	0,7	8,3								
1931–1940	136	0,60	7,5	1941–1948	34	0,14	2,4	1949–1953	101	0,068	8,2

Tab. 1 gibt einen Gesamtüberblick über Kranken-, Operations-, Todes- und Emboliezahlen. Unterschiede zwischen einzelnen Jahren wie 1934 und 1935 können nichts aussagen, dagegen kann man ohne Schwierigkeiten drei Zeitabschnitte mit verschiedener Emboliehäufigkeit unterscheiden. Die Tabelle zeigt die summarischen Verhältnisse für die Jahre 1931–1940, 1941–1948 und 1949–1953 In den Kriegs- und Nachkriegsjahren waren die Emboliezahlen deutlich kleiner. Ähnliche Abnahmen der Embolien in Hungerzeiten wurden früher schon von verschiedenen Autoren festgestellt. Eine Häufung oder eine Abnahme der Embolien in den letzten Jahren ist im Vergleich zu den Vorkriegsjahren nicht mit genügender Sicherheit zu behaupten Eine Abnahme der Embolien unter einer Thromboseprophylaxe mit Cumarinen, die bei uns seit 1952 allerdings unter Beachtung gewisser Gegenindikationen generell durchgeführt wird, ist ebenfalls nicht sicher. Es kann sich bei der etwas niedrigeren Zahl im Jahre 1953 um einen Zufall handeln. Wir haben uns nun die Frage vorgelegt, ob

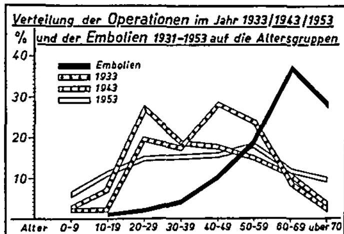


Abb 1

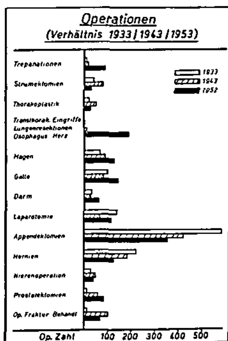


Abb. 2.

das Krankengut unserer Klinik seit 1931 so gleichartig war, daß Vergleiche uberhaupt zulässig sind, denn gerade in der Chirurgie hat sich in den letzten Jahren manches geändert. Verbesserte Narkosetechnik, eine bessere Schockbekampfung, und die Anwendung von Antibiotica haben bewirkt, daß die Eingriffe, die manchen Kranken zugemutet werden, großer geworden sind. Hohes Lebensalter und ein schlechter labiler Kreislauf *gelten nicht* mehr unbedingt als Gegenindikation zu einer Operation. Wie auf Abb. 1 zu erkennen ist, gehort jetzt ein viel großerer Teil unserer Operierten den hoheren Altersgruppen an als fruher. Die Lungenembolie hat aber gerade in der Altersgruppe über 60 Jahren doppelt so viele Todesopfer gefordert wie in den niederen Lebensaltern. Die Zahl kleinerer Eingriffe hat (Abb. 2) zugunsten der Zahl großerer Operationen vor allem im Thorax, im Bauch und an

den Harnorganen abgenommen, so daß an unserer Klinik Thorakotomien jetzt der zweithäufigste Eingriff nach Appendektomien sind. Diese Operationen sind mit einer größeren Emboliegefahr belastet, wie die Tab. 2 und 3 zeigen. Ein Vergleich der Emboliezahlen vor dem zweiten Weltkrieg mit den jetzigen ist somit nur möglich, wenn man eine erhöhte Emboliegefährdung voraussetzt.

Tabelle 2

Verteilung der Embolien auf verschiedene Eingriffe

Prostataoperationen	42
Magenoperationen	38
Darmoperationen	23
Hernienoperationen	23
Gallenoperationen	20
Operationen bei Durchblutungsstörung	18
Appendektomie	16
Kleine Eingriffe	14
Intrathorakale Eingriffe	12
Laparotomien	12
Trepanation	5
Nieren- und Blasenoperationen	5
Mammaamputation	2
Strumektomie	1
Thorakoplastik	1

Tabelle 3

Verteilung der Embolien auf Eingriffe (%)

Harnorgane	1,2
Thorax	1,1
Bauch	0,5
Kopf und Hals	0,2
Kleine Eingriffe	0,01

Die bisher *gezeigten Tabellen und Kurven lassen weiterhin erkennen, daß die Lungen*embolie wohl nur zu einem kleinen Teil ein Blutgerinnungsproblem ist. Der größere Anteil der Embolien in den höheren Altersgruppen, in den Gruppen mit größerer postoperativer Beeinträchtigung, bei verschließenden Gefäßkrankheiten und nicht zuletzt die allgemeine Zunahme der Embolien nach 1918, die auf bessere Ernährung und dadurch wieder häufigere Adipositas *mit ihren Begleitkrankheiten zurückzuführen ist, spricht eindeutig dafür, daß* ein schlechter Kreislauf und kranke Gefäßwände eine weitaus größere Rolle spielen, als man *vielerorts annimmt. Daraus ergibt sich, daß die Sorge um gute Kreislaufverhältnisse* vor, während und nach der Operation von ausschlaggebender Bedeutung ist. Gewebe- und gefäßwandschonendes Operieren, Wickeln der Beine vor der Operation, Hochlagern, Massieren und Bewegen der Beine nach der Operation, Infusionen, Transfusionen und Kreislaufmittelgaben sind uns wertvolle Hilfen im Kampf gegen die Embolie. Frühaufstehen hat nur dann Wert, wenn es keine Überanstrengung bedeutet und nicht zu einer Kreislaufverschlechterung führt. Unterstützend zu diesen allgemeinen Maßnahmen muß noch eine Prophylaxe mit Antikoagulantien kommen. Eine sogenannte gezielte Prophylaxe ist unserer Ansicht nach nicht möglich. Es ist praktisch unmöglich, eine Emboliegefährdung für jeden Patienten zu errechnen. Selbst die jeder Embolie zwangsläufig vorausgehende Thrombose wird nur in den seltensten Fällen diagnostiziert. Tab. 4 gibt über unsere Beobachtungen Auskunft. Sogar der Pathologe kann nicht immer den Ursprung des

Tabelle 4

Erkennung der Vorstadien der Embolie

Gesamtzahl der tödlichen Lungenembolien	271	
Vorstadien klinisch erkannt		5%
Ursprungsort des Embolus		
Bei der Sektion nicht erkannt		26,3%
Vv. femoralis, ilica, cava caudalis		62%
Plexus prostaticus, Beckenvenen		10,8%
Armvenen		0,7%
A. pulmonalis		0,3%

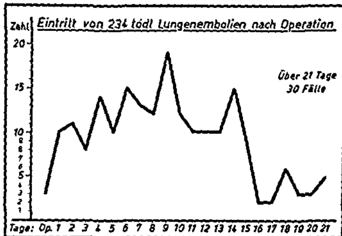


Abb. 3.

Embolus finden Aus diesen Gründen muß die Prophylaxe generell durchgeführt werden. Wir geben dazu allen Patienten über 25 Jahren Marcumar Mit der Indikation sind wir nicht sehr vorsichtig. Auch bei alten Leuten senken wir den Prothrombinspiegel auf Werte von 20–30% Obwohl schon am Operationstag Embolien eintreten können, wie aus Abb. 3 ersichtlich ist, beginnen wir im Interesse einer ungestörten Verklebung und Heilung der Wunde erst 2 Tage nach der Operation mit der Antikoagulantienprophylaxe, so daß die Wirkung etwa am 3.–4. Tage eintritt. 6 Tage Wartezeit, wie von Merz empfohlen wurde, ist uns zu lange, da sich unserer Ansicht nach um den 4.–5. Tag mit dem Anstieg der Prothrombinwerte und dem um diese Zeit noch ziemlich gestörten Allgemein- [illegible]

[illegible] glauben nicht, daß die meisten Thromben erst zu diesem Zeitpunkt entstehen und sofort verschleppt werden.

Zweck meiner Ausführungen war, an Hand unserer Emboliestatistik zu zeigen, daß die Verhütung der tödlichen Lungenembolie im wesentlichen auch ein Kreislaufproblem darstellt. Eine wirksame Prophylaxe hat sich daher vor allem mit einer Unterstützung des Kreislaufs vor, während und nach der Operation zu befassen. Die generelle Antikoagulantienprophylaxe stellt eine wertvolle Hilfsmaßnahme dar.

Zusammenfassung. Es wird über die Häufigkeit der tödlichen Lungenembolien nach 60 000 Operationen innerhalb der Jahre 1931–1953 berichtet. Während nach Eingriffen am Kopf und am Hals Embolien sehr selten sind, weisen Thoraxeingriffe, Bauchoperationen und urologische Operationen eine größere Emboliehäufigkeit auf. Auch nach Frakturen muß mit einer gewissen Zahl von Embolien gerechnet werden. Auffallend ist das Abnehmen der Emboliezahl im vorliegenden Material während der Jahre 1941–1948, was unter anderem auf schlechtere Ernährung während der Kriegsjahre zurückgeführt wird. Seit 1949 ist die Zahl wieder gleich hoch wie in den Jahren vor dem zweiten Weltkrieg. Eine Abnahme unter der Einwirkung einer Embolieprophylaxe mit Antikoagulantien ist bisher nicht nachweisbar. Größere Eingriffe und mehr Operationen an älteren und kreislauflabilen Menschen sind als wahrscheinliche Ursache dafür anzusehen.

Résumé. Passant en revue 60 000 opérations faites de 1931 à 1953, l'auteur établit la fréquence des embolies pulmonaires mortelles. On observe très rarement des embolies après les interventions portant sur la tête et le cou, alors que ces accidents sont plus fréquents après les opérations thoraciques, abdominales et urologiques. Les fractures comportent également un certain risque d'embolie. On est frappé par la diminution des embolies parmi les opérés des années 1941–1948, c'est-à-dire durant les années de guerre, alors que la population était, dans l'ensemble, sous-alimentée. Depuis 1949, on a de nouveau autant d'embolies que pendant les années qui précédèrent la deuxième guerre mondiale. Fait curieux, on ne constate pas encore de diminution des embolies sous l'effet des mesures anticoagulantes préventives. L'auteur considère que la cause vraisemblable doit en être recherchée dans l'augmentation du nombre d'opérations et d'interventions graves faites sur des malades âgés souffrant de troubles circulatoires.

Summary. The incidence of fatal pulmonary embolism after 60 000 operations during the years 1931–1953 is reported. Whereas after operations on the head and neck embolism is very rare, the incidence after operations on the thorax, abdomen and urogenital tract is higher. Following fractures, too, a certain number of embolisms must be expected. The drop in incidence of embolism in the present series during the years 1941–1948 is striking, and is attributed among other things to the poorer nutrition during the war years. Since 1949 the number has again become as high as it was in the years before the second world war. A reduction of the incidence of embolism as a result of prophylaxis with anticoagulants was not demonstrable till now. More extensive operations and a greater number of operations on older vasolabile people are the probable reason for this fact.

Diskussion

F. Schedel (Deutschland): In Ergänzung zum Vortrag von *Eisenreich* möchte ich auch glauben, daß eine gezielte Prophylaxe nicht möglich ist. Alle bisherigen Kriterien einer Thromboemboliegefährdung scheinen versagt zu haben. Eine Statistik aus der Münchner Freyschen Klinik hatte ergeben, daß in den Jahren 1938–1949 z. B. bei Operationen im Hals-Kopf-Bereich keine Thrombosen aufgetreten waren. Wir glaubten deshalb, diese Patienten von einer generellen Prophylaxe ausschließen zu können und hatten prompt bei einer Struma eine tödliche Embolie. Im übrigen erscheint es interessant, daß immer die Privatstationen die höchste Thromboemboliehäufigkeit aufwiesen. Ob es sich hierbei um eine besondere Stoffwechsellage dieser Kranken oder um die Folgen einer ungenügenden Kreislaufstimulation durch übergroße Bequemlichkeit handelt, sei dahingestellt.

Bei einer Statistik der Thromboemboliehäufigkeit muß in Zukunft natürlich auch der Fortschritt der modernen Narkose berücksichtigt werden, die postoperative Hypostasen, Kreislaufkollapse usw. weitgehend herabmindert. Auch hierdurch kann es zu einer Senkung der Thromboemboliefrequenz kommen.

N. Tsamboulas, Athen (Griechenland): Ich möchte zu der interessanten statistischen Feststellung von *Eisenreich* betonen, daß die
Der schlechten Ernährungsverhä
heiten auf ein Minimum reduzie
Organismus bzw. der Ernährung und dem Auftreten thromboembolischer Krankheiten eindeutig.

durch Ausstreichen der Beinvenen einen Thrombus konstatieren zu wollen, halte ich für einen Kunstfehler des Pathologen

XIII. Antikoagulantien bei Erkrankungen der Arterien
Anticoagulants au cours de maladies de artères
Anticoagulants in Diseases of the Arteries

1. LIPOIDSTOFFWECHSEL UND HEPARIN – MÉTABOLISME DES LIPOIDES ET HÉPARINE – LIPOID METABOLISM AND HEPARIN

The Metabolism and Physical Chemistry of Lipoproteins, with Especial Reference to the Role of Heparin in Lipoprotein Metabolism

J. W. Gofman

University of California, Berkeley (California, U.S.A.)

The interest in lipoproteins to this Conference arises from two major sources, first, from relationships which have been demonstrated to exist between certain serum lipoproteins and the development of human atherosclerosis, especially coronary atherosclerosis, and *second*, because of possible relationships between certain of the circulating lipid substances and the clotting process.

That the metabolism of lipids in the human is associated with a blood transport phase has been known for over a century, and the early literature shows measurements of several individual chemical lipid constituents—among which are cholesterol, cholesterol esters, phospholipids, neutral fat, fatty acids, and other lipid constituents at low abundance. Several of these chemical substances are known to be only very sparingly soluble in aqueous media Thus the existence of certain of these substances in the blood of humans in a very fine state of subdivision, or in solution, suggests that some type of solubilization must be active. *Machebœuf*, in France, was the first to perceive clearly the essence of this problem and he demonstrated in horse serum the existence of cholesterol bound in some way chemically with proteins. He referred to such complex substances as "cénapses". Important further progress in the elucidation of the nature of the transport of lipid substances as complexes with proteins was made by the school of investigators at Harvard, with the suggestion of the existence of two major lipoproteins, α-lipoprotein and β-lipoprotein, by *Cohn, Oncley, Edsal* and *Gurd* The early ultracentrifugal investigations by *Pedersen* and *Macfarlane* revealed the existence of some low-density lipid containing substances in blood through the utilization of the preparative and analytical ultracentrifuge. Our own studies of the serum with the ultracentrifuge have permitted the resolution of certain anomalous behaviours of sera in the ultracentrifuge and with this the development of an ultracentrifugal methodology for the quantitative characterization of the serum lipoproteins in the human and in other species, both in physiologic and pathologic states

The application of the ultracentrifugal methodology to the study of the serum lipoproteins has revealed that lipid transport is considerably more complex than had previously been suspected, and that the actual number of differing species of lipoproteins numbers probably in the hundreds (or more) rather than two This is important, since metabolic

states have now been recognized which show specific disturbances of only a small part of the entire group of lipoproteins. The ultimate understanding both of lipid metabolism and of the metabolic disturbances giving rise to altered serum lipid transport will undoubtedly be facilitated by the existence of precise methods for characterization of the lipids as they actually circulate in the blood.

It is now apparent that such substances as cholesterol, whether free or esterified, phospholipids, neutral fat do not exist in the free state in serum. Instead these substances exist as substructural constituents of one or another of a series of lipoproteins that are to be found at varying concentration in the serum of humans—a series of lipoproteins that we generally refer to as a *spectrum* of lipoproteins. The various lipoproteins which constitute this spectrum differ from one another in several important respects:

a) Differing chemical composition.

b) Differing molecular weight, ranging from approximately 60,000–100,000 million molecular weight units.

c) Differing physical density, which gives rise to differing behaviour in such processes as ultracentrifugation.

Several regularities have now become evident in the broad characterization of the human serum lipoproteins, both in physical and chemical properties.

1. The lipoproteins of the highest molecular weight (100,000 million) are of the lowest density (less than one gram per milliliter). The major chemical constituent of such lipoproteins is neutral fat (glycerol ester), and at lesser abundance are cholesterol (almost wholly in the unesterified state), phospholipid, and protein.

2. The lipoproteins of the lowest molecular weight (60,000 to approximately 1 million) are almost devoid or are devoid of neutral fat, and show cholesterol, largely esterified, and phospholipid as the major lipid constituents plus a high content of protein.

3. Intermediate between these extremes of the lipoprotein spectrum exists a large number of lipoproteins (the exact number of possible species being indeterminate) whose properties lie in several respects between the properties at the extremes.

Thus as molecular weight goes down from the largest lipoproteins, it is found that

a) density increases, partly due to increased protein content and to a lesser degree replacement by more dense lipid constituents,

b) the neutral fat content decreases,

c) the protein content increases,

d) the cholesterol content increases and shifts steadily toward an increasing degree of esterification,

e) the phospholipid content increases in a fashion similar to cholesterol.

These findings concerning the chemical composition of the various lipoprotein classes are primarily those obtained by my colleague *Lindgren* who has developed techniques for the separation of the various lipoprotein classes from each other by differential ultracentrifugation based upon the differing density from one lipoprotein class to another.

In the ultracentrifugal analysi
serum is the addition of sodium
This mild treatment, it is felt,
physical properties, especially in [illegible]
the sodium chloride or such substances as dextrose may be used to produce the density increment with physical findings identical with those obtained in sodium chloride solution.
[illegible] be demonstrated that essentially none of the major lipid constituents of serum

[illegible]

a quantitative evaluation of the lipoprotein distribution as it actually exists. It is [illegible] apparent that the focussing of attention upon one or another chemical constituent, such as cholesterol, can allow us to lose sight of the fact that the same total concentration of

cholesterol may be produced by wholly different lipoprotein distributions, reflecting different metabolic abnormalities.

Ideally it would be desirable to measure, for a particular person at a particular time, the concentration of each lipoprotein species present in the serum. Unfortunately this ideal must be compromised at the present time, in part because such a measurement is limited by the difficulty of resolving each and every lipoprotein species for measuring purposes. The compromise currently being made is to measure resolvable groups of lipoproteins. The lipoproteins of particular interest in this discussion are all of relatively low density. If an arbitrary cutting point is set at 1.063 g/ml, all but two of the serum lipoproteins are included since they are of a density less than this value. This spectrum of low-density lipoproteins is readily studied in the ultracentrifuge by raising the solution density to 1.063 g/ml, such that all the lipoproteins of interest undergo flotations towards the center of rotation The molecular weights of the entire spectrum of lipoproteins are sufficiently high that the rates of flotation are conveniently measurable in the ultracentrifuge. In fact the large number of closely related lipoproteins renders the use of the rate of ultracentrifugal flotation as a very reasonable system for *naming* the lipoproteins Once a specified set of variables are chosen for the ultracentrifugation, such as solution density, composition, and *temperature*, the rate of flotation, if corrected for the lipoprotein concentration itself, becomes a fixed value characteristic of the species under consideration. The conventional unit for sedimentation rates in the ultracentrifuge is the Svedberg unit, or S unit. For flotation studies we have adapted this unit to one of the same physical magnitude, but representing flotation. This unit is referred to as the *Svedberg of Flotation*, and is abbreviated as the S_f unit. Thus, for example, a lipoprotein which undergoes flotation, under the specified conditions with a rate of 4 Svedberg units, would be named as a lipoprotein of the S_f 4 class.

are needed and are in progress. Our current concepts are based upon the lack of significant differences in composition of lipoproteins of a specified flotation rate. Human serum may contain lipoproteins ranging in flotation rate from S_f 2 to S_f 40,000 under the above-specified conditions Between these limits of flotation rate there may exist hundreds or possibly more components, or even a continuum of components It has been found that

to measure the sum of concentrations of the lipoproteins between two specified flotation rate limits. Thus for example one can measure the sum of concentrations of all the lipoproteins between the flotation rates S_f 100 and S_f 200, whereas the measurement of the concentration of *each* lipoprotein between these limits would be a matter of great difficulty. The close similarity chemically of lipoproteins of nearly equivalent flotation rates aids in the justification for the combination of concentrations of lipoproteins of closely spaced flotation rates. Just how narrow the limits of flotation rates should be chosen in the study of human serum lipoproteins is to a large extent arbitrary and dependent upon the particular purpose at hand. Thus for one type of investigation it may be completely adequate to measure the sum of concentrations over a wide range of flotation rates, for example, S_f 100 to S_f 400, whereas in certain metabolic studies, important events may occur *within* this band and necessitate finer subdivision into S_f 100 to S_f 200, S_f 200 to S_f 300, and S_f 300 to S_f 400

The human is of especial interest with respect to the great variation observed from one individual to another in the concentration of one or more segments of the entire spectrum of lipoproteins. This is true of individuals studied in the fasting state as well as in the post-prandial state. Yet for *a particular individual* the variability in lipoprotein concentration of any particular flotation class is in general *much* less and furthermore the distribution of lipoproteins amongst the possible flotation class tends to remain the same within rather narrow limits Indeed for many persons the distribution of lipoproteins amongst the various flotation classes is so characteristic and constant as to serve somewhat as a "fingerprinting" for such persons. The great variability found from human to human for this spectrum of lipoproteins is at first bewildering and apparently devoid of regularity. However the dim outlines of order are now beginning to be apparent and to permit of the development of some concepts of the significance of the observed lipoprotein distributions.

Such considerations may start with some points concerning the lifetime of the various lipoproteins in the blood. As with so many of the biochemical constituents there is a constant turnover of the various lipoproteins found in the blood, with halftimes measured in the order of days. Thus the fact that a particular individual maintains a particular distribution of lipoproteins chronically reflects a metabolic balance in the factors responsible for the delivery of a certain lipoprotein to the circulating blood and those responsible for its removal, whatever be the mechanisms of delivery and removal.

Our currently
density lipoprot
smallest (which
may be described as a transformation sequence, with lipoproteins of the highest flotation rates being transformed into those of somewhat lower flotation rates, and these in turn being transformed into lipoproteins of still lower flotation rates until the lipoproteins of the lowest flotation rates are reached. If we recall the evidence concerning the chemical structure, or more precisely, the chemical composition of the various lipoproteins, it is immediately apparent that such a transformation sequence could not possibly represent

leave over successively smaller lipoproteins (of lesser flotation rate) and having a lower content of glycerol ester. This admittedly speculative concept then derived experimental support from an unexpected direction. *Hahn*, in 1943, had demonstrated that the parenteral injection of heparin produced a clearing of the visible turbidity of serum which was caused by post-prandial lipemia. *Graham* and others in our laboratory, investigating the nature of this phenomenon of *Hahn*, discovered that the injection of parenteral heparin into humans caused a marked decrease in the serum concentration of the very large lipoproteins, with

later intervals in the next couple of hours' post-injection the newly-formed intermediate sized lipoproteins decreased in concentration with the increase in concentration of lipoproteins of still smaller size. Such *in vivo* observations, while consistent with the concept of a transformation of large lipoproteins into successively smaller ones, could not be regarded

as by any means conclusive in view of the real possibility that substances might be entering or leaving the blood compartment from or to tissues, or might be representative of exchanges between the plasma and the cellular constituents of blood. However it was known by then that the phenomenon of *Hahn* could be produced upon lipemic serum in vitro by the addition of plasma from an individual who had recently received parenteral heparin. *Lindgren* of our group had by this time made considerable progress in the ultracentrifugal isolation of specific bands of lipoproteins, such as S_f 400 to S_f 40,000, S_f 100 to S_f 400, and S_f 20 to S_f 100. With such isolated lipoprotein concentrates he was able to demonstrate the efficacy of post heparin plasma in vitro in producing lipoprotein interconversion. Thus if an incubation of S_f 20 to S_f 100 lipoproteins was made with post heparin plasma, there resulted a disappearance of the S_f 20 to S_f 100 lipoproteins, with a concomitant appearance de novo of lipoproteins of the S_f 4 to S_f 20 class This type of experiment removes the objections inherent in the in vivo experiment, namely that exchanges with red blood cells might be occurring or that exchanges with tissue compartments might be occurring. *Lindgren* found that such in vitro transformations could be produced if the lipoproteins used as starting material were those containing appreciable quantities of glyceryl ester, as is characteristic of those of high molecular weight and high flotation rate. Further *Lindgren* found that the transformations were always accompanied by a *decrease* in the *total* lipoprotein content of the incubation mixture, as measured by the ultracentrifugally observed lipoprotein pattern The transformation to lower classes of lipoproteins, accompanied by a decrease in total observable lipoprotein content suggested that some substance was being lost from the lipoproteins during the transformation. The chemical composition data suggested that glyceryl ester (neutral fat) should be the constituent being lost. Further *Lindgren* was unable to produce in vitro transformations with isolated lipoproteins of the S_f 6 class, which have a very low content of glyceryl ester. The next step was made by my colleagues, *Shore*, *Nichols*, and *Freeman*, in testing the hypothesis that possibly the observed lipoprotein transformations might be accompanied by a hydrolysis of glyceryl ester to produce fatty acid. They were able to show that the in vitro transformations of lipoproteins were indeed accompanied by the production of fatty acid, quantitatively measurable both by titration and by infra-red spectroscopy. Further they showed by combined chromatographic and

n and was

produced

Heparin itself added to lipoprotein systems in vitro produces none of the above-described transformations However heparin and such heparin-like substances as polygalacturonic acid sulfates or polymannuronic acid sulfates render plasma active in lipoprotein transformations following in vivo injection of the agents The active system can be irreversibly inactivated by heating at 56° C for 10 minutes. It appears that heparin and the heparin analogues are capable in vivo of activating a lipolytic enzyme system which hydrolyzes the glyceryl ester moiety of those serum lipoproteins which contain appreciable quantities of this substance

At this time I know of no evidence that the particular lipolytic system just described can be observed to produce lipoprotein interconversions without the introduction of pharmacologic quantities of heparin or heparin-like substances Thus, whereas the evidence derived from the heparin studies has provided some insight into the nature of the interrelationships of the various lipoprotein classes, it cannot be shown that the particular lipolytic system described is that which physiologically is involved in the interconversion of lipoproteins. Whatever the ultimate resolution of this particular issue may be, we do feel

that the type of lipoprotein interconversions observed parallel those which occur physiologically. While speculative, the idea is attractive that the serum lipoprotein system represents a vehicle for the transport of glyceryl ester, from which vehicle hydrolysis of glyceryl ester occurs to provide fatty acid for ultimate utilization. Evidence developed by *Robinson* and *French* at Oxford and by *Nichols* and *Lindgren* of our group suggests that serum albumen may play a crucial role in this hydrolytic system by virtue of its ability to form complexes with fatty acids.

If the various lipoproteins do actually physiologically stand to each other in the form of a transformation sequence from large lipoproteins of high glyceryl ester content to successively smaller ones of lesser glyceryl ester content, one might interpret the existence of aberrantly elevated levels of a particular band of lipoproteins chronically in a particular individual as a reflection of an imbalance in the processes which give rise to the particular lipoprotein class and those which result in its own further transformations. It is of great interest that the imbalance can arise at almost any segment of the ultracentrifugally described lipoprotein spectrum in humans who are *overtly* in a state of good health. *Overtly*, because we have extensive and growing evidence that elevated levels of at least certain of the lipoproteins are on the average accompanied by excessive atherogenesis.

Thus, humans have been studied who chronically show elevated levels of the lipoproteins of the entire spectrum, from S_f 2 to S_f 40,000. Others show chronically elevations of a limited band of lipoproteins with other segments of the spectrum at usual or even lower than usual concentrations, such as

a) those with elevated S_f 2 to S_f 12 lipoproteins, with higher classes unaffected,
b) those with elevated S_f 2 to S_f 20 lipoproteins, with higher classes unaffected,
c) those with elevated S_f 12 to S_f 100 lipoproteins, with or without elevation of higher classes, but with depression in the level of S_f 2 to S_f 12 lipoproteins,
d) those with elevated S_f 100 to S_f 40,000 lipoproteins, with depression of the level of the S_f 2 to S_f 100 lipoproteins.

Each particular type of
occur as a familial defect,
aberrant lipoprotein transp
protein transport, they show the *same type* of lipoprotein disturbance. We have not observed crossing of two types of aberrant lipoprotein transport in a single family. Further not all the members of a family, considering siblings alone for example, need be involved with the aberrant lipoprotein transport.

Among the factors related to alterations in chronic levels of the various lipoprotein classes are those related to the metabolism in certain physiologic and pathologic states as follows:

Age and Sex: In the first two decades of life the average level of all the lipoprotein classes, of the low-density group, is low, with the males showing slightly higher average levels than the females. Thereafter the male levels rise rapidly in the third and fourth decade of life to reach a plateau level maintained into the sixth decade of life, after which there is a gradual decline in level, even after correcting for any affects of mortality. In contrast the average levels in the female rise slowly and steadily until at approximately the sixth decade when the female levels overtake and surpass those of the male. At any age, and in both sexes, individuals can be found with levels deviating widely from the average. Thus highly elevated levels can be found in youthful individuals of both sexes, and very low levels can be found in middle and later years in many individuals of both sexes, so that the ageing effect does not infer an inevitable alteration of lipoprotein transport.

Myxedema. Spontaneous myxedema is characterized primarily by elevated levels of the Sf 2 to Sf 12 lipoproteins with a lesser elevation in the Sf 12 to Sf 20 lipoprotein class. The higher classes of lipoproteins are not significantly elevated.

The nephrotic syndrome. This state is characterized by massive elevations in all classes of lipoproteins in the range Sf 2 to Sf 400.

Xanthoma tendinosum. Individuals with this lesion characteristically show massive elevation in the Sf 2 to Sf 12 lipoproteins, less but still marked elevation in the Sf 12 to Sf 100 lipoproteins, and show on the average lower than usual levels of the Sf 100 to Sf 400 classes of lipoproteins.

Xanthoma tuberosum. The Sf 20 to Sf 400 lipoprotein classes show marked elevation, on the average, in individuals with this lesion. The Sf 12 to Sf 20 class of lipoproteins is elevated but to a lesser degree, while the Sf 2 to Sf 12 class of lipoproteins are significantly *below* the usual levels in clinical health.

The two forms of xanthomatosis are excellent illustrations of the molecular specificity of certain tissue lesions. Why one class of lipoproteins should show a predilection for one tissue and another class for some different tissue remains to be resolved The clear cut distinction between the two types of disturbance could be overlooked if only a chemical determination such as serum cholesterol were available, since the two states may show identical cholesterol levels.

Xanthelasma The average level of Sf 2 to Sf 12 and Sf 12 to Sf 20 are increased in persons bearing this stigma. No elevation of higher lipoprotein classes is found in this state. The extent of elevation of the Sf 2 to Sf 12 and Sf 12 to Sf 20 lipoproteins is much less than in [illegible] ɔtible [illegible] . prolonged period. That a tissue factor is operative seems certain, because the lesions are not obligatory at a particular level of the lipoproteins.

"Essential hyperlipemia". This is an ill-defined entity referring to patients presenting visibly turbid serum even in the fasting state, without lesions or clinical manifestations. Such individuals show extremely high levels of the Sf 100 to Sf 40,000 lipoprotein classes. Sf 20 to Sf 100 lipoproteins are also elevated. Sf 12 to Sf 20 lipoproteins show no average deviation from normal, while the Sf 2 to Sf 12 lipoproteins are distinctly depressed below normal levels on the average.

Diabetes mellitus. Diabetes is of the greatest interest with respect to lipoprotein level control, for it is here that some of the most rapid alterations in level may be encountered when the state of control of the diabetes is changing Previously the discussion has referred to metabolic states with a chronic and relatively unvarying disturbance in lipoproteins. In the diabetic in acidosis or in coma there is a profound disturbance in lipoproteins characterized by a depression in the levels of the small lipoprotein such as Sf 2 to Sf 20 with an enormous increase in concentration in the very large lipoproteins with flotation rates from Sf 100 to Sf 40,000. If treatment of the acidosis and/or coma is instituted, one sees major changes in lipoproteins day by day thereafter. Steadily over a period of days there is a successive shift to the smaller and smaller classes of lipoproteins, with a decrease in concentration of the larger ones, until after two weeks we arrive at a state where the Sf 100 to Sf 40,000 lipoproteins may become essentially normal, and where the Sf 2 to Sf 20 lipoproteins are highly increased. Thus in a period of weeks we may see a single person pass through the entire gamut, essentially of possible patterns of deranged lipoprotein levels. This phenomenon is worthy of intensive study for the light it may shed upon the

general factors involved in the production of the various disturbances in the metabolic control of lipoprotein levels.

Summary. The transport of several lipids, including fat, cholesterol, cholesterol esters, and phospholipids is performed in the human via a series or "spectrum" of lipoproteins. Utilization of the ultracentrifuge has permitted the classification of the human serum lipoproteins as a "spectrum" of molecules of graded size and density. The larger the molecular weight, the lower the molecular density is. Further the chemical composition of the various members of the lipoprotein spectrum is not identical from one lipoprotein to another Certain general regularities in chemical composition have become apparent.

1. Neutral fat is the most prominent constituent, chemically, in the largest lipoproteins Progressively, fat becomes a less prominent constituent with decreasing molecular weight

2 Cholesterol is at low abundance in the largest lipoproteins and becomes progressively more prominent as a lipid constituent with decreasing molecular weight. Further, the fraction of the cholesterol which is esterified becomes greater as the lipoprotein molecular weight decreases. Phospholipid behaves analogously to cholesterol

3. Protein is at low abundance in the largest lipoproteins and increases progressively in abundance with decreasing molecular weight.

Evidence derived from several sources, experimentally, indicated that the spectrum of lipoproteins in the blood has one function, at least: the transport of neutral fat and, perhaps, its preparation for ultimate utilization.

Humans, in apparent good health, show a variety of possible combinations of lipoprotein levels. It appears that this may mean some type of metabolic block in the removal mechanism for certain lipoprotein classes The role of heparin in this transport system appears to be that of an accelerator of a glycerol-ester hydrolyzing enzyme system, at least pharmacologically. While not yet demonstrated physiologically, it seems reasonable that heparin may operate there in a similar fashion

Zusammenfassung. Der Transport verschiedener Lipoide, einschließlich Fett, Cholesterin, Cholesterinester und Phospholipoide, erfolgt im Menschen über eine Serie oder ein «Spektrum» von Lipoproteinen. Die Ultrazentrifuge ermöglichte die Einteilung der menschlichen Serumlipoproteine in ein «Spektrum» von Molekülen von abgestufter Größe und Dichte. Mit zunehmendem Molekulargewicht nimmt die Molekulardichte ab. Ferner variiert die chemische Zusammensetzung der verschiedenen Glieder des Lipoproteinspektrums von einem Lipoprotein zum andern Gewisse Gesetzmäßigkeiten in der chemischen Zusammensetzung sind offentlichtlich geworden.

1. Neutralfett ist chemisch der wichtigste Bestandteil der größten Lipoproteine. Mit abnehmendem Molekulargewicht nimmt die Häufigkeit des Fettes als Bestandteil ab.

2. Cholesterin kommt in den größten Lipoproteinen in der geringsten Menge vor, doch nimmt der Gehalt mit abnehmendem Molekulargewicht zu Auch überwiegt in den Lipoproteinfraktionen mit niedrigem Molekulargewicht der veresterte Anteil des Cholesterins. Phospholipoide verhalten sich analog zum Cholesterin.

3. Der Proteinanteil ist in den größten Lipoproteinen gering und nimmt mit abnehmendem Molekulargewicht zu.

Die Resultate verschiedener experimenteller Untersuchungen deuten darauf hin, daß das Lipoproteinspektrum im Blut mindestens die folgende Funktion hat: den Transport von Neut[illegible]

Me[illegible]

tionen [illegible]

sonderer Typus einer metabolischen Blockierung des Abtransportes gewisser Lipoproteinklassen vorliegt. Die Rolle des Heparins in diesem Transportsystem scheint diejenige eines Accelerators fur ein glycerinesterspaltendes Enzymsystem zu sein, mindestens in pharmakologischer Hinsicht. Wahrend diese Funktion physiologisch noch nicht nachgewiesen wurde, besteht Grund zur Annahme, daß das Heparin dort eine ähnliche Funktion ausubt.

Résumé. Dans l'organisme humain, le transport de nombreux lipides, y compris les graisses, la cholestérine et ses dérivés, ainsi que les phospholipides, est effectué par une série de «systèmes» (spectrum) lipoprotéiniques. L'ultracentrifugation a permis la classification des lipoprotéines du sérum humain en «systèmes», selon leur dimension moléculaire et leur densité spécifique. Plus le poids moléculaire est élevé, plus la densité moléculaire est faible. La composition chimique des différents membres d'un «système» de lipoprotéines varie de l'un à l'autre. Nombre de caractéristiques chimiques suivent certaines lois:

1. Le constituant chimique prépondérant des lipoprotéines à poids moléculaire élevé est une graisse neutre. Au fur et à mesure que le poids moléculaire diminue, on note la diminution progressive de cet élément dans la constitution de la substance.

2. Dans les lipoprotéines à poids moléculaire très élevé, le taux de cholestérol est relativement *faible. Ce taux augmente avec la diminution du poids moléculaire des lipoprotéines.* La proportion de cholestérine liée devient également plus grande au fur et à mesure que le poids moléculaire des lipoprotéines diminue Les phospholipides subissent les mêmes fluctuations que le cholestérol.

3. La concentration en protéines est faible dans les lipoprotéines à poids moléculaire très élevé Les valeurs s'accroissent au fur et à mesure que s'abaisse le poids moléculaire des lipoprotéines.

La conclusion à tirer de diverses recherches expérimentales est que le «système» (spectrum) des lipoprotéines sanguines a, pour le moins, une fonction déterminée. le transport des graisses neutres et, peut-être même, leur préparation en vue de leur utilisation par l'organisme.

Des individus apparemment en bonne santé peuvent présenter une grande variété de combinaisons quant à leur taux sanguin en différentes lipoprotéines Il semble qu'il s'agit en quelque sorte d'un genre de blocage du métabolisme en ce qui concerne le processus d'élimination de certaines classes déterminées de lipoprotéines. Par ailleurs, le rôle de l'héparine dans ce système de transport paraît être également celui d'un accélérateur d'un complexe enzymatique hydrolysant des esters glycérolés. Tel serait du moins son rôle pharmacologique. La démonstration physiologique n'en a pas encore été fournie, mais cette supposition paraît raisonnable.

Discussion

G. Schettler, Marburg (Deutschland) Die von *Gofman* vorgetragenen Verschiebungen der Serumkolloide in Richtung auf grobdisperse Phasen haben wir mit der präparativen Starkeelektrophorese (Zonenelektrophorese) bestätigen konnen Die mit Papierelektrophoresen wiederholt durchgefuhrten [illegible]

[illegible]

[illegible] *Gofmans* ergänzen

Recherches concernant l'action de l'héparine sur les lipides

H. Kaufmann

Hôpital Broussais (Directeur. Prof. Donzelot), Hôpital de la Pitié (Directeur: Dr. Uhry) et Commissariat à l'Energie Atomique (Directeur: Prof. Coursaget), Paris (France)

L'action de l'héparine est l'une des plus nettes qu'un médecin puisse observer. Si nous considérons par exemple l'action sur une phlébite, nous voyons, après quelques injections d'*héparine*, *la douleur disparaître, l'œdème se résorber, la couleur de la peau redevenir* normale, et nous pouvons, à partir de cette simple observation, définir les trois activités cliniques fondamentales de l'héparine: l'action antalgique, l'action anti-exsudative et l'action *hyperémiante*.

Pour pénétrer l'explication de ces activités, les données concernant la coagulation ne sont pas suffisantes, et de nombreux travaux ont récemment montré que l'héparine joue un rôle important dans l'équilibre lipidique sanguin.

Nous avons étudié l'activité de l'héparine sur les lipides par l'électrophorèse: soit électrophorèse

dextrane

1. L'électrophorèse de *Tiselius* montre, *après injection d'héparine*, un remaniement du groupe α_2 β caractérisé par une diminution du groupe β, une augmentation du groupe α_2 ou du segment intermédiaire α_3 Cet effet est maximum au bout de 15 min.; il se prolonge de façon variable selon les cas, le retour à la normale étant accompli le plus souvent au bout d'une heure. Ce remaniement est important chez les athéroscléreux et, de façon générale, à l'âge adulte, il est minime ou nul chez les sujets jeunes (fig 1).

2. A l'électrophorèse sur papier, nous avons coloré les protéines par l'«Amnoschwarz», les lipides par le noir Soudan, selon la technique de *Swahn*.

Cette technique permet de reconnaître trois groupes principaux de lipides que nous désignons pour la commodité de l'exposé en groupe a (situé à hauteur de l'albumine et des globulines α); en groupe b (à hauteur des globulines β); en groupe c (à hauteur de la jonc-

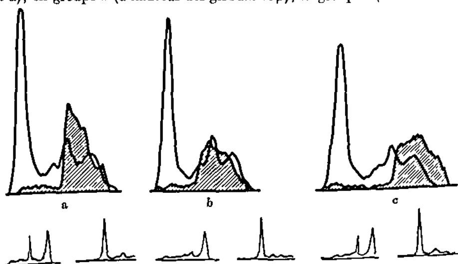


Fig. 1 a–c. Action de l'héparin
c: 60 min. après injection de

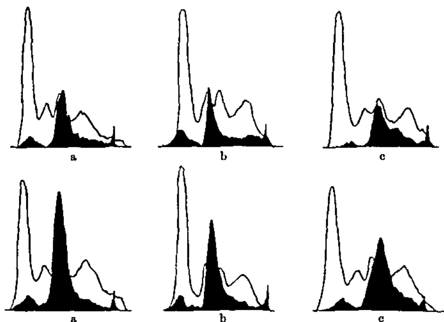


Fig 2 a–c. Action d'un héparinoïde de synthèse (sulfate de dextrane), électrophorèse sur papier. a) Avant l'injection; b) 2 heures après l'injection intraveineuse, c) 24 heures après l'injection. – Noter l'action concomitante sur les protides.

tion des globulines β et γ). Le groupe a correspond aux lipoprotéines α et se rassemble au fond du tube, dans la centrifugation à 1040, les groupes b et c correspondent aux lipoprotéines β et flottent lors de la centrifugation à 1040, le groupe c comporte les molécules les plus légères, les plus riches en graisses neutres, les groupes b et c s'accroissent lors de l'hyperlipémie postprandiale.

Après injection intraveineuse d'héparine, on observe les résultats suivants (fig. 1 et 2)· De façon précoce (15 min après l'injection), le groupe c diminue; le groupe b accroît sa mobilité, et se rapproche des globulines α_2; une heure après, on observe un retour à la normale, en particulier pour le groupe c, le groupe b garde souvent une mobilité accrue. Enfin, dans 1 cas sur 3 environ, on observe au bout d'une heure un accroissement de la mobilité du groupe a, qui dépasse dans certains cas la mobilité de l'albumine. Envisagé de façon schématique, il semble que l'action sur le groupe c soit précoce et intense, l'action sur le groupe b plus prolongée, l'action sur le groupe a encore plus tardive et prolongée. La netteté de ce schéma demande à être vérifiée

En tout cas, on n'observe jamais de transformations des lipides b et c en lipides a, c'est-à-dire, aucune transformation des lipoprotéines β en lipoprotéines α.

Enfin, on observe pour les protéines, dans certains cas, des changements parallèles à ceux observés pour les lipides. Mais ils sont inconstants et moins nets. Ils paraissent plus notables dans les cas où le taux des lipides est élevé, et après l'injection de sulfate de dextrane (fig. 2).

3 Nous avons pratiqué l'électrophorèse des couches de sérum sanguin séparées par centrifugation, pendant 7 heures à 40 000 tours, dans l'ultracentrifugeuse préparative, la densité du sérum était portée à 1040 par adjonction de chlorure de sodium Dans ces conditions,

... proportion des lipoprotéines α se rassemblent au fond du tube de centrifugation de la même façon qu'avant l'injection d'héparine (fig 3 et 4).

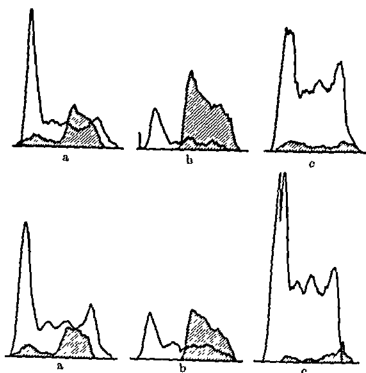


Fig. 3 a–c. Action de l'héparine intraveineuse (100 mg de liquémine). Electrophorèses sur papier combinées avec l'ultracentrifugation à 1040 Ligne supérieure sérum prélevé avant injection d'héparine; ligne inférieure· sérum prélevé 45 min. après injection d'héparine. a) Electrophorèse du sérum total; b) électrophorèse de la couche supérieure après centrifugation, c) électrophorèse de la couche inférieure, après centrifugation. Dans ce cas, la mobilité des lipides a été très peu accrue par l'héparine; pourtant, la «flottaison» des lipides b et c est nettement diminuée

Résumé. L'auteur a étudié l'effet de l'héparine et d'un héparinoïde de synthèse sur l'électrophorèse du sérum sanguin; il a également pratiqué l'étude électrophorétique des couches de sérum après centrifugation à une densité de 1040. Ces examens furent pratiqués avant injection intraveineuse d'héparine, 15 min. après et 1 heure après.

Il existe, à l'électrophorèse sur papier, quatre groupes principaux de lipides: a (à hauteur de l'albumine et des globulines α), b (à hauteur des globulines β), c (à la jonction $\beta\,\gamma$), d (groupe adsorbé à hauteur des γ), le groupe a représente les lipoprotéines α, les groupes b et c les lipoprotéines β, le groupe d répond à un artéfact. – Les résultats suivants ont été obtenus:

1. L'héparine accroît la mobilité des lipides à l'électrophorèse, la modification joue pour toutes les classes de lipides (a, b, c), mais elle est plus intense et plus brève pour le groupe c. Il n'y a jamais transformation des lipoprotéines β en lipoprotéines α.

2. La flottaison des lipides b et c, au bout d'une heure, est diminuée de façon relativement uniforme.

3. L'action de l'héparine est réversible. La réapparition rapide des lipides c, qui répondent en principe aux chylomicrons et aux grandes molécules protidolipidiques, pose un problème d'interprétation intéressant.

4. Des modifications discrètes, mais parallèles, des protéines sont observées; l'action de l'héparine semble donc bien s'effectuer sur des «cénapses» lipidoprotidiques.

5. L'action anti-exsudative de l'héparine semble être sous la dépendance de ces modifications.

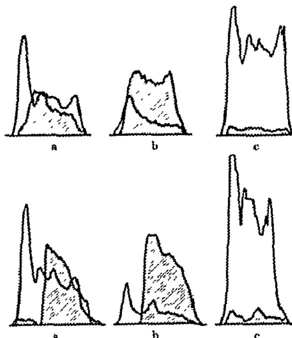


Fig. 4 a–c. Action de l'héparine intraveineuse (100 mg de liquémine) Electrophorèses sur papier combinées avec l'ultracentrifugation à 1040 Même légende que pour la fig. 3 Mais ici, la mobilité des *lipides a été fortement accrue par l'héparine, en même temps que la «flottaison» des lipides b et c était* diminuée. Noter que les lipides de mobilité accrue, qui viennent en regard de l'albumine, restent des lipides légers, ils ne se rassemblent pas au fond du tube, il n'y a donc pas transformation des lipoproteines β en lipoprotéines α

Summary. The author has studied the effect of heparin and of synthetic heparinoid on *electrophoresis of blood serum, he has also done electrophoretic studies of serum layers after* centrifugation up to a density of 1040. Those examinations were done before intravenous injection of heparin, and 15 min. and one hour after the injection

Electrophoresis on paper gives four main groups of lipids a (facing albumin and α globulins), b (facing β globulins), c (at the β γ meeting point), d (a group which is adsorbed facing γ globulin). Group a represents α lipoproteins, b and c groups represent β lipoproteins, d group is an artefact – The following results were found

1 Heparin increases electrophoretic mobility of lipids This applies to all classes of lipids (a, b, c), but it is more acute and shorter for the c group There is never transformation from the β lipoproteins to α lipoproteins.

2. Flotation of b and c lipids is approximately uniformly decreased by heparin

3 Action of heparin is reversible An interesting interpretation problem is raised by the quick reappearance of c lipids, which, in principle, represent chylomicrons and large protidolipidic molecules.

4 Discret, but parallel, modifications of proteins are observed, the action of heparin seems really to be effected on the lipoprotidic "synapses".

5. Antiexsudative action of heparin seems to depend on those modifications

Zusammenfassung. Der Verfasser untersuchte die Wirkung des Heparins und eines synthetischen Heparinoids auf die Lipoide des Blutserums mittels der Elektrophorese.

Ebenso wurden die Serumfraktionen nach Zentrifugieren bis zu einer Dichte von 1040 einer elektrophoretischen Untersuchung unterzogen. Das Blutserum wurde vor der Heparinapplikation sowie 15 Minuten und 1 Stunde nach der intravenösen Zufuhr entnommen

Bei der Papierelektrophorese kann man vier Hauptgruppen von Lipoiden unterscheiden: Gruppe a (in Hohe der Albumin- und α-Globulin-Fraktion); b (in Hohe des β-Globulins), c (im Kontaktbereich der β- und γ-Globulin-Fraktion), d (in Hohe des γ-Globulins).

Die Gruppe a umfaßt die α-Lipoproteine, die Gruppen b und c die β-Lipoidfraktion. Bei Gruppe d handelt es sich um ein Artefakt. – Folgende Ergebnisse wurden gewonnen:

rungsgeschwindigkeit der Lipoproteine bei der

poidfraktionen, am stärksten und kurzesten ist

pe c. Eine Umwandlung von β-Lipoproteinen in

2. Nach Ablauf einer Stunde ist die Flotation der Lipoidgruppen relativ gleich stark vermindert.

3. Die Heparinwirkung ist reversibel Das rasche Wiederauftreten der c-Lipoidfraktion, die im Grunde genommen aus Chylomikronen und großen Lipoproteinmolekulen besteht, stellt ein interessantes Problem dar.

4. Begrenzte parallele Umwandlungen der Proteine wurden beobachtet. Der Angriffspunkt des Heparins scheint also in den «Synapsen» der Lipoidproteine zu liegen.

5. Die antiexsudative Wirkung des Heparins scheint von solchen Umwandlungen abhangig zu sein.

Discussion

A. Moench, Freiburg i Br. (Deutschland) Auf Grund der mitgeteilten Beobachtungen, daß Heparin die Dispersionsphase des Plasmas andert, versuchten wir das nephrotische Syndrom durch Heparin zu beeinflussen Das nephrotische Syndrom ist gekennzeichnet durch Hypercholesterinämie und Zunahme der β-Globulin-Fraktion. Unsere Versuche wurden an der Masugi-Nephritis des Kaninchens ausgefuhrt Die Tiere erhielten vom Tage der Nephrotoxininjektion ab taglich 5000 IE Standard-

Versuch) und der dadurch starkeren pathologischen Reaktionen ist, bleibt noch offen.

Effect of Prolonged Heparin Administration on the Serum Lipoproteins

S. H. Rinzler

Department of Pharmacology, Cornell University Medical College and the Cardiovascular Research Unit, Beth Israel Hospital, New York (N. Y., U.S.A.) – Director: Dr. McKeen Cattell

Introd

lipoprot

injectio

develop

to man

sodium

proteins

cules from

initial pattern within twenty-four hours. *Graham* et al. (1) then administered heparin intravenously to twenty patients at intervals of two to fourteen days. These investigators noted that "a small proportion of the patients showed depression in S_f 10–20 levels which persisted for the full three to fourteen day intervals between intravenous injections of heparin, but in general the levels observed 3–14 days after injection showed no average trend toward reduction". They stated, on the other hand, that they had "direct evidence that with a suitable heparin dosage schedule, chronic lowering of the serum S_f 10–20 levels can be obtained". To substantiate this one patient is described who for one month maintained an S_f 10–20 depression for the three-day intervals between heparin injections (100 mg each) and on cessation of the heparin injections showed a slow, progressive rise over a one-month period to a level which approached the original S_f 10–20 concentration. A second patient is mentioned who received 100 mg of heparin by vein daily for four weeks and showed a similar effect.

The present study was undertaken to determine the effect of a course of heparin on the concentration of serum lipoproteins of the S_f 12–20 and S_f 20–100 classes.

Methods. Observations were made on a group of eighteen patients with sclerosis of the coronary arteries and angina of effort, selected from about sixty patients with such a diagnosis who were carried in the active case load of the cardiac clinic. The selection was based on unequivocal evidence of coronary artery disease and on a history of chest pain produced by effort (usually walking) and relieved promptly by rest or nitroglycerin.

Sixteen patients were men, two were women The ages ranged from forty-seven to seventy-nine years, with an average of 63 0 years. The duration of effort angina ranged from nine months to seventeen years, with an average of six years. Ten (55%) of the patients were known to have had a previous myocardial infarction. No patient had had an acute myocardial infarct within six months prior to the ... the levels were 160/100, 170/100 and ... The average weight was 140 pounds, ... ny hemorrhagic episode.

During the control period each patient had the following baseline evaluation resting 12-lead electrocardiogram, resting ballistocardiogram, fluoroscopy or x-ray of the heart and lungs, retinal examination, determination of the serum cholesterol, serum lipoproteins of the S_f 12–20 and S_f 20–100 classes, blood sedimentation rate, complete blood count, urinalysis and heparin clotting time.

To secure two parallel series the eighteen patients were paired as closely as possible with respect to

respectively To randomize the series one of each pair was allotted by chance to one of the two groups;

... better or worse) Four were in the heparin and four in the placebo group Six weeks after the administration of these agents was begun, this test was repeated on the entire series, except for one patient who received the placebo (table 1, case 13)

Ebenso wurden die Serumfraktionen nach Zentrifugieren bis zu einer Dichte von 1040 einer elektrophoretischen Untersuchung unterzogen. Das Blutserum wurde vor der Heparinapplikation sowie 15 Minuten und 1 Stunde nach der intravenosen Zufuhr entnommen.

Bei der Papierelektrophorese kann man vier Hauptgruppen von Lipoiden unterscheiden: Gruppe a (in Höhe der Albumin- und α-Globulin-Fraktion); b (in Hohe des β-Globulins), c (im Kontaktbereich der β- und γ-Globulin-Fraktion); d (in Hohe des γ-Globulins).

Die Gruppe a umfaßt die α-Lipoproteine, die Gruppen b und c die β-Lipoidfraktion. Bei Gruppe d handelt es sich um ein Artefakt. – Folgende Ergebnisse wurden gewonnen:

1. Das Heparin vergroßert die Wanderungsgeschwindigkeit der Lipoproteine bei der Elektrophorese Dies gilt fur samtliche Lipoidfraktionen, am starksten und kurzesten ist die Wanderungsgeschwindigkeit der Gruppe c. Eine Umwandlung von β-Lipoproteinen in α-Lipoproteine gibt es nicht.

2. Nach Ablauf einer Stunde ist die Flotation der Lipoidgruppen relativ gleich stark vermindert.

3. Die Heparinwirkung ist reversibel Das rasche Wiederauftreten der c-Lipoidfraktion die im Grunde genommen aus Chylomikronen und großen Lipoproteinmolekulen besteht stellt ein interessantes Problem dar

4. Begrenzte parallele Umwandlungen der Proteine wurden beobachtet. Der Angriffspunkt des Heparins scheint also in den «Synapsen» der Lipoidproteine zu liegen.

5 Die antiexsudative Wirkung des Heparins scheint von solchen Umwandlungen abhangig zu sein

ausgeführt. Die Tiere erhielten vom T

Effect of Prolonged Heparin Administration on the Serum Lipoproteins

S. H. Rinzler

Department of Pharmacology, Cornell University Medical College and the Cardiovascular Research Unit, Beth Israel Hospital, New York (N Y , U.S.A) – Director Dr. McKeen Cattell

Introduction. – While investigating the relationship between atherosclerosis and serum lipoproteins of the Sf 10–100 class in rabbits, *Gofman, Graham* et al (1) showed that the daily injection of heparin for three to eight weeks prevented atherosclerosis and suppressed the development of molecules of the Sf 10–50 class. Subsequently these findings were applied to man and it was observed (1) that the intravenous injection of a single dose of 100 mg of sodium heparin in a patient with a myocardial infarction
proteins of the Sf 10–
cules from the higher

With respect to the direction of change at the end of the six-week period two patients in the heparin and two in the placebo group showed an increase in the level of serum lipoproteins for the S_f 12–20 class; for the S_f 20–100 class two patients in the heparin group and none in the placebo group showed an increase The individual curves, together with the averages, are plotted in fig. 1.

Heparin clotting time. – The control heparin clotting times were normal in all but two patients. One of these (case 2) had a slightly rapid clotting time and in the other (case 4) it was prolonged. Both these patients received heparin subsequently.

Side actions. – No bleeding or thrombotic complication occurred in any patient during the course of the injection. One patient had an acute myocardial infarction one month after the last dose of heparin. It is interesting that this was the patient with the initially prolonged heparin clotting time and the lowest levels of the serum lipoproteins (S_f 12–20: 8, 14 and 8 mg%; S_f 20–100: 5, 18 and 9 mg% [table 1, case 4]).

Three patients complained of dizziness at once or a few hours after an injection; one received heparin and the other two the placebo. Another patient complained of post-injection headache which appeared for a few hours after each dose during the first two weeks of the injection period; this patient received the placebo.

Comments. – These observations of *Graham* et al. on the chronic effect of heparin given intermittently in doses of 100 mg each are exactly in agreement with our findings, namely, the *averages* showed no significant lowering of the serum lipoproteins of the S_f 12–100 classes

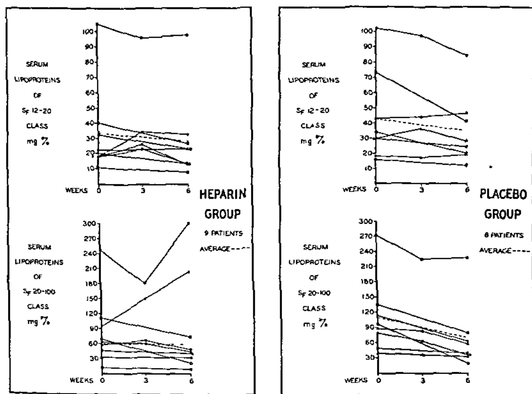


Fig 1. Serum lipoprotein levels during control period, at three and at six weeks after heparin or placebo injections, classes S_f 12–20 and S_f 20–100. Solid lines show values for individual patients; broken lines indicate averages

Table 1

Concentration of serum lipoproteins for heparin and placebo groups

Case No.	Before injections				6 weeks after start of injections	
	S_f 12–20 (*mg%*)		S_f 20–100 (*mg%*)		S_f 12–20 (*mg%*)	S_f 20–100 (*mg%*)
Heparin group						
1	18* 18	18	61* 68	65	14	46
2		22		46	23	43
3		18		57	13	48
4	8** 14	11	5** 18	12	8	9
5		20		113	14	74
6	93** 118	106	292** 202	247	96	300
7		40		69	27	21
8		32		33	23	33
9		18		95	33	203
Averages Net change		31.7		81.9	28.1 —11.4%	86.3 +5.4%
Placebo group						
10		34		114	20	63
11		30		96	24	18
12		43		89	46	58
13		44		116	–	–
14		18		40	19	32
15		30		79	28	36
16	98** 106	102	306** 240	273	84	229
17		73		135	41	79
18		16		48	12	40
Averages Net change		43.3		110.0	34 3 —20 8% ⊛	69.4 —36.1%

* Duplicate determinations on same sample of blood, submitted under different names

** Determinations made on 2 samples of blood drawn one week apart.

⊛ Excluding case 13.

Serum lipoproteins. – Table 1 lists the values for serum lipoproteins determined during the course of the study. In the heparin group the average control level of the serum lipoproteins

100 class, respectively.

-20, and 110 0 mg% for

value for the Sf 12–20

class had fallen to 28.1 mg% (—11 4%), and for the Sf 20–100 class had increased to 86 3 mg% (+5.4%). In comparison six weeks after starting the placebo injections the serum lipoproteins had diminished to 3

(—36.1%) for the Sf 20–100 class.

significant change in the averages was the 36.1% reduction in the Sf 20–100

placebo group ($p<0.01$).

in Dosen von 100 mg 2mal wöchentlich intravenös verabreicht, jedem während durchschnittlich 9,4 Wochen. Während der gleichen Zeit erhielten die anderen 9 Patienten eine entsprechende Placebolösung, die nach denselben Vorschriften während durchschnittlich 8,3 Wochen gegeben wurden. Die Serumlipoproteine wurden vor Beginn der Heparin- oder Placeboverabreichung und ca. 6 Wochen später (3 Tage nach der vorausgehenden Injektion) bestimmt; es konnte keine erwähnenswerte Änderung in der Konzentration dieser Moleküle nach dieser Heparinbehandlung festgestellt werden.

Résumé. Au cours d'une enquête consacrée à l'effet de l'héparinisation prolongée dans l'angine de poitrine, nous avons également comparé les effets de l'héparine sur les lipoprotéines sériques des catégories Sf 12–20 et Sf 20–100 18 malades souffrant d'angine de poitrine classique furent groupés selon l'âge, le sexe et l'anamnèse (ancien infarctus du myocarde et durée de l'angine) Nous avons donné à un groupe de 9 malades des doses de 100 mg d'héparine deux fois par semaine par voie intraveineuse et pendant 9,4 semaines en moyenne. Pendant ce temps, nous avons injecté aux autres 9 malades une solution placébo pendant 8,3 semaines en moyenne Nous avons effectué la détermination des lipoprotéines sériques avant de commencer l'administration de l'héparine ou du placébo ainsi que 6 semaines plus tard environ (3 jours après l'injection précédente), d'après nos observations, la concentration de ces molécules n'avait subi aucun changement important après la cure d'héparine.

Studies on Thromboplastic Proteins and Lipids

E. Chargaff

Cell Chemistry Laboratory, Department of Biochemistry, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York (N Y, U S A.)

Summary. The author considers what is known about the chemistry of the thromboplastic effect in the light of present conceptions of the various agents entering into the preparatory phase of blood coagulation The chemical composition and the mode of action of the family of cytoplasmic lipoproteins, designated as the thromboplastic proteins, will be reviewed; a simplified procedure for their isolation is described. The role of the tissue lipids will also be discussed, with particular emphasis on the question whether they act through specific lipoproteins to which they are attached, or whether they represent a special pathway of thromboplastic action The action of heparin on the thromboplastic protein depends on the type of preparation

Untersuchungen über thromboplastische Proteine und Lipoide. Der jetzige Stand unserer Kenntnis der Chemie des thromboplastischen Effektes wird im Lichte gegenwärtiger Anschauungen über die in der ersten Phase der Blutgerinnung wirksamen Stoffe geschildert. Auf eine Übersicht über die chemische Zusammensetzung und den Wirkungsmechanismus der thromboplastischen Eiweißfraktionen, einer Gruppe von Lipoproteinen, die aus dem Cytoplasma isoliert werden können, folgt die Beschreibung einer vereinfachten Darstellungsmethode Die Funktion der Gewebslipoide wird ebenfalls diskutiert, und man versucht zu entscheiden, ob ihre Wirkung einen Sonderfall des thromboplastischen Effektes darstellt oder ob auch sie als Lipoproteinkomplexe wirksam sind. Die Wirkung von Heparin auf die thromboplastischen Proteine hängt von der Art der Herstellung ab.

although some patients did show a final reduction in these molecules. In our series the percentage change from the initial levels to those found six weeks after starting heparin was −11.4% for the S_f 12–20 and +5.4% for the S_f 20–100 class (table 1). Further analysis shows that six of the nine patients given heparin showed a reduction of 20% or more for the S_f 12–20 class, and four patients showed a reduction of 20% or more for the S_f 20–100 class

The point of interest in our study is that the patients who received only placebo injections showed an even larger reduction in the values of the serum lipoproteins, namely, a change of −20.8% for the S_f 12–20, and −36.1% for the S_f 20–100 class. So far as the individual cases are concerned a final lipoprotein value was obtained on eight of the nine patients given the placebo, in this group a reduction of 20% or more for the S_f 12 – 20 class occurred in four of the patients and for the S_f 20–100 class, in six. This points up again the necessity for proper controls in such studies, for had our placebo and heparin groups been *fortuitously reversed the striking change which occurred spontaneously in the lipoprotein* levels would have been attributed to heparin

We are at a loss to explain the significant fall in the lipoproteins of the S_f 20–100 class which was noted after six weeks on placebo injections. Since *Gofman* and *Jones* reported a relationship of the lipoproteins, especially of the S_f 35–100 class, to obesity, we attempted

1. *Graham, D. M*, *Lyon, T. P*, *Gofman, J. W*, *Jones, H. B.*, *Yankley, A*, *Simonton, J*, and *White, S.* Circulation (N. Y.) 4, 666 (1951) – 2. *Rinzler, S H*, *Travell, J.*, *Bakst, H.*, *Benjamin, Z. H*, *Rosenthal, R. L*, *Rosenfeld, S*, and *Hirsch, B. B.* Amer J Med. 14, 438 (1953). – 3. *Rosenthal, R. L* J. Lab clin. Med. 34, 1321 (1949). – 4. *Rosenthal, R. L* J Lab clin Med 34, 1321 (1949) – 5. *Rosenthal, R. L*, and *Weaver, J C* Circulation (N. Y) 6, 257 (1952)

Summary. The effect of heparin on effort angina of patients with arteriosclerotic heart disease was compared with that of a matching placebo by means of the double blindfold

while the placebo was given concurrently to the other group of nine These agents were injected intravenously twice weekly over a period of eight to nine weeks. Each dose of heparin was 100 mg.

A comparison of the levels of serum lipoproteins of the S_f 12–20 and S_f 20–100 classes showed no significant change in concentration after six weeks of heparin or placebo administration, except for the S_f 20–100 class in the placebo group which showed a significant fall (−36.1%). This fall could not be attributed to variations in the weights of the patients while on placebo injections

Side actions consisted of dizziness and headache, their incidence was slightly higher in the placebo than in the heparin group. These side actions did not necessitate stopping the medication.

... mit typischer Überanstrengungsangina wurden nach Alter, Geschlecht, ...
und dann aufs
wurde Heparin

intimal hemorrhage as one feature of the overall evolution of coronary artery pathologic by no means can be accepted to infer that anticoagulants will unfavorably influence the clinical course of *chronic* coronary heart disease.

There is much to be gained, without any denial whatever of the value of the study of microscopic detail, by a more comprehensive overall view of the process of evolution of chronic coronary heart disease. In such an approach we may divert our attention from the individual histopathologic features, such as atheromatosis, calcification, etc. and consider all features as a combined process which has the ultimate result of production of morbidity and mortality. Thus I should like, for this discussion to cease referring to coronary atherosclerosis as distinct from such processes as coronary thrombosis, and instead to speak of an entity which we may refer to by the single term, *coronary disease.* With this concept we would consider even early narrowing, of any type, as evidence of existence of *some* coronary disease. In this way we may avoid a pitfall which has, because of the quirks of human thinking, greatly impeded progress in the understanding of this malevolent disease. This pitfall is the reference to the individual who is "normal" with respect to coronary disease. Coronary disease is better regarded as a chronic accumulative process, varying in extent from very slight degree to very high degree, and most likely such variation is continuous in character. An accumulative disease infers two factors, 1. *a rate of accumulation* and 2. a time period over which this rate of accumulation operates *Total accumulated disease* at any period in life would then be estimated as the rate of accumulation multiplied by the time of accumulation, if the rate had been constant over the entire period. If the rate of accumulation is *not constant,* then the total accumulation would be obtained by adding several partial accumulations each of which is obtained by multiplying the rate for the particular time period by the time over which that rate existed. It becomes evident then, that we must seek to understand the causative factor responsible for determining the *rate of accumulation.* Extensive comparisons made of groups of patients with overtly-manifest *clinical* coronary heart disease and comparable groups without such manifest disease have shown unequivocally that the serum level of certain lipoproteins is greater in the group with such manifest disease than in the group without manifest or overt disease It seems a reasonable hypothesis that the *effective concentration* of such serum lipoproteins may represent the sought-for causative factor which determines the rate of accumulation of coronary disease, and that the rate of accumulation may be *simply* proportional to this effective concentration. If all the involved serum lipoproteins were equally significant for coronary disease, the effective concentration would be the sum of the concentrations of the serum lipoproteins involved in the disease. However statistical analysis indicates that one class, the S_f 12–400 lipoproteins, is between 1,5 and 2,0 times as important as the S_f 0–12 lipoproteins The actual best f
concentration, for coronary
protein concentration by 1,
tration. This value of "effective" concentration we shall designate as α (a value we have previously designated as the atherogenic index or A.I value).

Now we may express the *rate of accumulation* of coronary disease as proportional to α, which means rate equals a *constant* times α

$$\text{Rate} = k \times \alpha$$

If a person has a particular α value for, let us say, 10 years, he will have accumulated in the 10 years the following amount of coronary disease.

$$\text{Amount} = k \times 10 \times \alpha$$

Recherches sur les protéines et les lipoïdes thromboplastiques. Récapitulation de nos connaissances sur la chimie de l'effet thromboplastique, à la lumière de nos conceptions actuelles sur les nombreux facteurs qui interviennent dans la phase préliminaire de la coagulation. En outre, discussion de la composition chimique et du mode d'action du groupe de lipoprotéines cytoplasmiques que l'on désigne communément sous le nom de protéines thromboplastiques. *Description d'un mode opératoire simplifié pour leur identification.* Discussion du rôle des lipoïdes tissulaires, avec accent sur le point suivant: agissent-ils par l'intermédiaire de lipoprotéines spécifiques auxquelles ils sont liés, ou représentent-ils plutôt un cas particulier de l'effet thromboplastique? *L'action de l'héparine sur les protéines thromboplastiques* dépend du mode de préparation.

2. CORONARERKRANKUNGEN
[MALADIES DES CORONAIRES - CORONARY DISEASES

The Nature of Coronary Artery Disease, with Reference to the Possible Role of Heparin in the Therapy of Arteriosclerosis and Hypertension

J. W. Gofman
University of California, Berkeley (California, U.S.A.)

Coronary artery disease is, as is universally recognized, a chronic disease, with acute episodic manifestations, such as angina pectoris and myocardial infarction, separated often by long periods of quiescence of the disease. This feature of chronicity renders clear understanding of the true nature of the disease difficult and further, enormously complicates the evaluation of approaches made to its prevention and treatment. It will not be our good fortune to observe acute and dramatic effects in this overall disease process in a manner analogous to that which has been the case, for example, in the therapy of pneumonia with antibiotics. The approach will have to be made in a wholly different manner, based upon quantitative concepts which can be evolved concerning the nature of coronary artery disease.

Traditionally coronary artery disease has been considered in the light of several of its important pathologic-anatomic features, such as coronary atheromatosis, thrombosis, intimal hemorrhage, calcification, fibrosis, and narrowing of the coronary lumen.

Considerations of such pathologic-anatomic features have been invaluable in the suggestion of investigative approaches both to the etiology and therapy of the disease. But there is a serious disadvantage and indeed a real danger inherent in too close a focussing of attention upon these features when viewed in the light of our ultimate objective in this field, namely the prevention of morbidity and mortality from coronary heart disease in our patients and in our populations. Thus, while calcification is undoubtedly a feature of the diseased artery there is no a priori basis for believing that our therapeutic efforts will be rewarded by attempting to reduce arterial calcification. Similarly the demonstration of

Table 1
Comparison of coronary disease mortalities predicted from A.C.D. values with actual data from U.S. vital statistics*

Age years	Mortality rates from U S. vital statistics	Predicted mortality rates from A C.D. values
Males		
35.1	0.27	0 32
44 3	1 00	1.00
54 2	3 39	2 94
62.1	6 73	7 99
Females		
35 2	0 06	0.12
44 0	0 26	0.46
53 9	1 06	1.41
62.1	2 97	2 94

* United States Vital Statistics Tables, 1949 data

values (table 1) With this curve and the A.C D. values determined by lipoprotein measurement, we can predict coronary disease mortality rates for men and women at various ages and compare them with actual mortality rates from vital statistic tables.

The extent of agreement between the predicted and the observed mortality rates are as follows: For references purposes, we shall set the mortality rate for 44 year old men at 1,00. Then we find the following mortalities

for 35 year old men predicted = 0,32, observed = 0,27
for 54 year old men predicted = 2,94; observed = 3,39
for 62 year old men predicted = 7,99, observed = 6,73

Similar calculations for women show.

for 35 year old women predicted = 0,12, observed = 0,06
for 44 year old women predicted = 0.46, observed = 0,26
for 54 year old women predicted = 1,41, observed = 1,06
for 62 year old women predicted = 2,94, observed = 2,97

Except for the young women, the agreement between theoretical prediction and observed mortality rates is excellent. The small disagreement for the young females is not worrisome because the values arise from the most uncertain portion of the probability prediction curve. It would, we believe, be a remarkable coincidence that the predicted values would be as close to the observed values if the concept of the accumulated coronary disease hypothesis were not valid As a first-order approach to a quantitative concept of the evolution of coronary disease the agreement between observed and predicted mortalities may be taken as a verification of the hypothesis

I have gone through the general development of this hypothesis because we believe that considerations of prevention and therapy of coronary artery disease are best made by reference to the quantitative implications of the hypothesis

While, as clinicians, we are always interested in the subjective well-being of patients, in the final analysis the only really acceptable criterion for therapeutic or preventive success in

ı mortality rate from
ccumulated coronary
Unfortunately, from

By a similar process we may calculate the amount accumulated during any other period when a different value of a existed Then all the separate amounts of coronary disease may be added to give the total *accumulated coronary disease* up to that point in life. This total *accumulated coronary disease* will be abbreviated as the A.C.D. value. The process of arriving at this value, in a general manner may be seen if we plot the a value on one axis and age (in years) on the other axis Then the A.C.D. value is the area shaded on the curve (see fig 1). or expressed mathematically A.C.D. equals the integral of a over the time period involved. It is apparent from such analysis that for a person at a particular period in life, it is not only *the lipoprotein level at that time that is important, but rather an estimate of the effective* lipoprotein level (and hence a value) multiplied by the time period over which it existed. Further *at any* lipoprotein level, the accumulated coronary disease (A.C.D. value) will increase with each passing year So far this concept of accumulated coronary disease is a hypothesis We must test such a hypothesis. Above all, the important feature of coronary disease is that is causes death Hence if the hypothesis is sound it should be possible to predict coronary disease mortality rates from lipoprotein levels and time

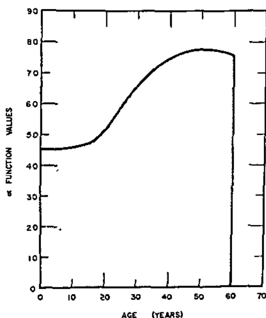
We have calculated such predicted coronary disease mortality utilizing only the following information.

a) The average lipoprotein concentrations at various ages determined for both sexes.

b) The distribution of lipoprotein levels found in patients who have survived a myocardial infarction.

c) The very reasonable approximation that, on the average, people maintain their rank with respect to lipoprotein levels throughout life, supported by experimental observation *over the past four years.*

From this information it is readily possible to construct what may be called a universal curve of the probability of mortality from coronary heart disease as related to A.C.D.



age is 60 years.

group. Thus what possible therapeutic prospects there are would appear to reside in those cases where the accumulation of coronary disease is from the lipoproteins of the Sf 12–100 flotation class primarily. Several investigations throughout the world have reported beneficial with coronary artery disease, utilizing doses of heparin at a frequency of one to four injections per week. Others have denied the claims of subjective benefit. At the present time the exact status of the subjective benefit ascribed to infrequent heparin injections is by no means clear. However, in either event it is objective evidence of improvement of coronary disease that is sought and as mentioned earlier, the best objective evidence would be a reduction in mortality rate.

If heparin is used once per week in a dose of 50–100 mg intravenously, the *best* lipoprotein effect that might be anticipated would be that the Sf 12–400 lipoproteins would be markedly reduced for about 12 hours. If it is assumed that for 12 hours the levels of such lipoproteins were reduced to zero, then over the entire week, the levels would average 92% of the level without heparin. In most cases the reduction will not be even this marked. It would appear therefore, that even though we would consider any reduction in level of Sf 12–400 lipoproteins as favorable, the quantitative demonstration of a significant mortality lowering would be extremely difficult, if schedules as infrequent as once per week are used. It is evident that the more frequently the injections are given the greater will be the average lowering during each week of the Sf 12–400 level of lipoproteins and hence the greater the suppression of the rate of accumulation of new coronary disease. It appears possible that a reasonable study of the effect upon coronary disease mortality could be made with a few hundred patients in a reasonable time. From the lipoprotein point of view, the lack of availability of suitable long-acting heparin is a real handicap for the evaluation of the efficacy of this approach to coronary disease therapy and prevention. However, there are two further facets of the possible use of heparin that may alter the above considerations

1. All the considerations of the quantitative development of coronary disease are based upon the natural course of the development of the disease where precipitous alterations in lipoprotein levels do not occur, as is the case of the drop in Sf 12–400 lipoproteins that may occur following a heparin injection. One may speculate that precipitous drops in lipoprotein levels are of especial benefit, but to my knowledge no experimental evidence for this is available.

2. The additional role of heparin as an anticoagulant may conceivably have some favorable effect upon the thrombotic aspect of the evolution of chronic coronary disease so that such effect might in some way be additive to lipoprotein effects. No quantitative evaluation of this prospect is available

3. Heparin has been shown to have still another effect which may be important for chronic coronary disease. *Keller* in Switzerland, in publications and in his reports at this conference (see p 1121 sqq) has demonstrated that heparin injections, if given 3 or 4 times weekly, can produce a sustained lowering of blood pressure. The role of blood pressure itself in the quantitative evolution of chronic coronary disease has been doubted by some workers and asserted by others We have recently scrutinized our data carefully and have concluded that the diastolic blood pressure is importantly related to coronary disease. As yet precise factors to be assigned to the blood pressure as compared with the lipoproteins in the accumulation of coronary artery disease have not been determined. However it appears that the contribution of elevated pressure to accumulation of coronary disease is appreciable, and that the blood pressure lowering effect of heparin injections, as found by *Keller*, may provide an additional potential role for heparin in the therapy of chronic coronary disease.

the therapeutic point of view, we know of no method at this time that might reduce an *already developed* A.C.D. value, although such a method may by discovered. Our next best approach would be to try to *prevent the A.C.D. value from rising still further*, since mortality rates go up steeply with increasing A.C.D. values. The enormous difference in outlook with *respect to coronary disease can be illustrated by consideration, as an example of two* types of 45 year old men, the first group with low lipoprotein levels, giving rise to an a value of 40 units, the second group with high lipoprotein values, giving rise to a values of 120 units.

In 1 year:

for the group having a = 40 units, 4 out of 100,000 will die of coronary disease,
for the group having a = 120 units, 7 out of 1000 will die of coronary disease

By the time 5 years have passed:

for the group having a = 40 units, only 2 out of 10,000 will have died of coronary disease.
for the group having a = 120 units, 5 out of 100 will have died of coronary disease.

When 10 years have passed:

for the group having a = 40 units, 6 out of 10,000 will have died of coronary disease whereas,
for the group having a = 120 units, 12 out of 100 will have died of coronary disease.

Thus over a 10 year period, starting from the age of 45 years, 200 times as many people are dead who have the a value of 120 units as compared with those having a values of 40 units

The merits of having a low lipoprotein level and hence a low a value, become quite evident from such considerations and make evident also the reason for strenuous efforts to lower a values so as to prevent further rise in the A C D value. There has been much interest on the part of several investigators throughout the world that heparin might serve as an agent in the therapy of chronic coronary artery disease because of its striking effects in influencing the serum lipoproteins. Let us examine the prospects for such therapy, first from the lipoprotein point of view and then from certain other possible modes of action.

As was described earlier in this Conference, heparin upon parenteral injection activates an enzyme system which causes the conversion of serum lipoproteins of high molecular weight into those of successively lower molecular weight It has been demonstrated that marked lowering of the serum level of lipoproteins of flotation rate higher that Sf 12 can be [illegible] (25–100 mg intra- [illegible]

[illegible] used, or if frequent intravenous injections are used, the average level of the lipoproteins of the flotation classes above Sf can be maintained lowered However, even if injections are given daily or twice daily for even 6 months, once the injections are stopped, *the lipoproteins* will revert to pre-injection levels within 24 hours. There is thus no prolonged lipoprotein lowering unless *heparin injections are continued with a frequency sufficient to* have some anticoagulant effect for an appreciable fraction of the time each day.

Heparin injections do not produce s[illegible] rates below Sf 12. Even though the lipo[illegible] twice as important as those from Sf 0– [illegible] there do exist many patients where a large share of the accumulation of coronary disease is being produced by the Sf 0–12 lipoproteins. On the basis of lipoprotein concepts, this latter group of patients could not be anticipated to be shifted toward a more favorable *position* on the A.C.D. scale because heparin does not appear to act upon the lipoproteins of this

Lindgren deuten darauf hin, daß Serumalbumin unter Umständen eine wichtige Rolle spielt, indem es die freiwerdenden Fettsäuren bindet.

Die eigentliche Rolle des Heparins selbst bleibt immer noch ungeklärt. Aller Wahrscheinlichkeit nach aktiviert es ein Enzymsystem, welches Neutralfett spaltet.

Es ist heute nicht von der Hand zu weisen, daß das durch eine Heparininjektion aktivierte lipolytische System ein Teil eines normalerweise vorkommenden physiologischen Systems sein konnte, das den Zweck hat, die großen Lipoproteine in kleinere umzuwandeln und gleichzeitig Glycerinester in Fettsauren uberzufuhren, die dann am Stoffwechsel teilnehmen. Wenn diese Annahme zutrifft, besteht die Moglichkeit, daß gewisse Leute mit abnormal hoher Konzentration an großen Lipoproteinen an einem Mangel an dem entsprechenden Enzym leiden, moglicherweise verursacht durch ein Unterangebot an Heparin

Die Moglichkeiten der Anwendung des Heparins in der Therapie der Arteriosklerose und der Hypertension werden diskutiert

Résumé. La découverte faite par *Hahn* en 1943 de l'action clarifiante de l'héparine administrée par voie parentérale sur la lipémie, a fait étudier un aspect jusqu'alors ignoré du métabolisme des lipides *Graham* et coll démontrèrent, en 1950 et dans notre laboratoire, que l'héparine parentérale produit chez l'homme une diminution de la concentration en lipoprotéines à poids moléculaire très élevé. Le phénomène d'«éclaircissement de la lipémie» (lipemia-clearing) s'explique donc par la diminution de la concentration en lipoprotéines très volumineuses, dont l'indice de dispersion est le plus élevé *Lindgren* a pu démontrer, in vitro, que l'héparine favorise la transformation de lipoprotéines d'une dimension déterminée en lipoprotéines de dimension plus petite On a fait un sensible progrès dans la connaissance du mécanisme d'action de l'héparine grâce à la découverte de *Shore*, *Nichols* et *Freeman*, qui montraient que l'action sur les lipoprotéines du sang traité par l'héparine comporte une phase d'hydrolyse de la fraction glycérolée de la molécule des lipoprotéines des acides gras libres Les récents travaux de *Robinson* et *French*, Oxford, et de *Nichols* et *Lindgren* indiquent que l'albumine sérique intervient d'une façon prépondérante en se combinant aux acides gras libérés. – Néanmoins, le rôle véritable de l'héparine n'est pas encore éclairci. L'hypothèse selon laquelle elle activerait un complexe enzymatique hydrolysant les graisses neutres paraît très vraisemblable.

La théorie disant que le système lipolytique activé par une injection d'héparine fait partie du mécanisme physiologique normal de transformation des lipoprotéines macromoléculaires en lipoprotéines de poids moléculaire plus petit, est certainement intéressante. La transformation des esters glycérolés en acides gras libres se produirait simultanément, pour les englober dans le métabolisme des graisses. Si cette hypothèse se vérifie, on peut s'imaginer que certains sujets, présentant une concentration anormalement élevée en lipoprotéines macromoléculaires, sont déficients en ce qui concerne le système enzymatique, peut-être à la suite d'une héparinémie insuffisante. L'auteur discute, pour terminer, les possibilités de l'héparinothérapie dans l'artériosclérose et l'hypertension

Discussion

H [illegible]

It must be asserted at this time that the crucial experiments to demonstrate whether or not heparin injections can reduce the probability of coronary disease mortality have not been done.

While there is a potential for multi-faceted action of heparin, the indications are that unless used with a frequency of several injections weekly, the problem of providing objective evidence of benefit or lack thereof may be difficult.

Meanwhile we hope that further insight into the entire mechanism of the heparin effect upon S_f 12–40,000 lipoproteins may provide an approach to simpler approaches to the therapeutic reduction of such lipoproteins and to an evaluation of this in the reduction of coronary disease mortality.

Summary. The discovery by *Hahn* in 1943 of the "lipemia-clearing" action of parenteral heparin pored the way for the study of a previously unknown aspect of lipid metabolism. In 1950 *Graham* and others in our own laboratory demonstrated that the action of parenteral heparin in the human is to cause a diminution in concentration of the largest lipoproteins. The phenomenon of "lipemia-clearing" is explainable by the decrease in concentration of the very large lipoproteins, which are very effective light-scatterers. *Lindgren* demonstrated using heparin (in vitro), the actual conversion of isolated lipoproteins of one size range into lipoproteins of a smaller size range. An important step forward in providing some understanding of the mechanism of the heparin effect was the discovery by *Shore*, *Nichols* and *Freeman* that the action of post-heparin blood upon lipoproteins involves the hydrolysis of the glyceryl ester moiety of the lipoproteins into free fatty acids. Recent work by *Robinson* and *French* at Oxford and by *Nichols* and *Lindgren* indicate that serum albumin may play an important role by acting as a complexing agent for the fatty acids that are released.

The actual role of heparin itself remains as yet obscure In all probability heparin activates an enzyme system which hydrolyzes neutral fat.

It appears attractive at this time to consider that the lipolytic system activated by heparin injection may be part of the normally-occurring physiological system for transforming the large lipoproteins into smaller ones, and at the same time converting glycerol ester into fatty acids, available for metabolism. If this is correct, it is possible that certain humans with inordinately high concentration of the larger lipoproteins are defective in the enzyme, perhaps due to a deficit in heparin availability.

The possibility that heparin may be of use in the therapy of arteriosclerosis and hypertension is discussed.

Zusammenfassung. Die 1943 von *Hahn* gemachte Entdeckung der «fettbeseitigenden» Wirkung parenteral verabreichten Heparins ebnete den Weg zur Untersuchung bisher unbekannter Aspekte des Lipoidstoffwechsels. 1950 konnten *Graham* u. Mitarb. in unseren Laboratorien zeigen, daß durch parenteral appliziertes Heparin beim Menschen eine Verminderung der Konzentration der größten Lipoproteine verursacht wird. Das Phänomen der «Fettbeseitigung» kann erklärt werden durch die Abnahme der Konzentration der sehr großen Lipoproteine, welche eine sehr große Lichtstreuung verursachen. *Lindgren* demonstrierte die Umwandlung isolierter Lipoproteine einer bestimmten *Großenklasse* in solche einer kleineren Klasse durch Heparin in vitro. Einen wichtigen Fortschritt in der Aufklärung des Wirkungsmechanismus des Heparins bedeutete die Entdeckung von *Shore*, *Nichols* und *Freeman*, wonach die Wirkung von heparinisiertem Blut auf die Lipoproteine über eine Spaltung der Glycerinesteranteile der Lipoproteine in freie Fettsäuren erfolgt. Neuere Untersuchungen durch *Robinson* und *French* in Oxford sowie durch *Nichols* und

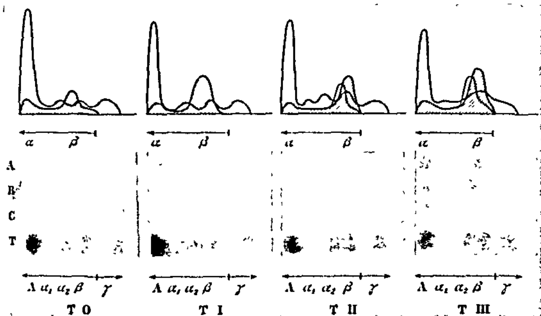


Fig. 1. Types de lipidogrammes dans l'athérosclérose. – A. Lipidogramme des types 0, I, II et III de notre classification. – B. Lipidogramme après l'héparine – C. Lipidogrammes témoins – T. Protéinogrammes témoins.

Résultats

Nous avons obtenu les résultats suivants dans les deux groupes décrits.

Tableau 1
Groupe I: Athérosclérose coronarienne avec infarctus du myocarde

	Age ans	Temps après l'infarctus mois	Localisation électrocardiographique	Lipidogramme	Modification après héparine
A V. C.	46	6	Latéral gauche	2	2
J C. I.	50	25	Latéral gauche	3	2
J. G B	44	26	Antérieur	2	2
J. T. A.	51	3	Anteroseptal	3	2
B. M. B.	51	1	Posterolateral	2	2

Les lipidogrammes antérieurs à l'héparine de tous les malades du premier groupe et de quelques-uns du second présentent des altérations typiques a) augmentation de la surface sudanophile correspondant aux β-lipoprotéines, et un ralentissement du déplacement ano-

téines n'ont pas de signification, puisqu'elles correspondent aux chylomicrons de la lipémie.

Par l'injection de 25 mg d'héparine nous avons obtenu la modification suivante du lipidogramme. a) il n'y a pas de modification dans les α-lipoprotéines, b) les β-lipoprotéines s'orientent de nouveau vers le lipidogramme normal Son intensité chromatique se normalise également.

Le lipidogramme de l'athérosclérose et ses modifications par l'héparine

J. Gibert-Queraltó, I. Balaguer-Vintro et L. Grau-Codina

Ecole de Cardioangiologie de l'Université de Barcelone (Espagne) – Directeur: Prof. J. Gibert-Queraltó

L'absence de relation que l'on observe entre le chiffre de cholestérolémie et le degré de la lésion athéromateuse artérielle oblige à chercher un rapport entre cette dernière et les variations de quelqu'une des phases du métabolisme du cholestérol. Notre organisme se prévient des *hypercholestérolémies par la dégradation et l'estérification du cholestérol*, puisque ce mécanisme le rend inactif au point de vue de l'athérosclérose (6) et lui permet une combinaison plus facile avec les protéines plasmatiques en réduisant son hydrophobie (13) Ainsi se forment les lipoprotéines. De même, son équilibre avec les phospholipides contrôle sa nocivité, de telle sorte que les quotients cholestérol libre/cholestérol estérifié et cholestérol/phospholipides sont des indicateurs du métabolisme cholestérolémique; ce fut l'un de nous (7) qui, en 1934, fit ressortir l'importance du premier quotient dans l'athérogénèse

En se servant de l'ultracentrifugation (20) *Gofman* et coll. (8) ont distingué deux sortes de lipoprotéines (S_f 10–20 et S_f 35–75), tandis que le fractionnement protéique a permis d'observer une augmentation des β-globulines dans l'athérosclérose (14). L'électrophorèse des lipides a démontré une augmentation des β-lipoprotéines, c'est-à-dire celles qui contiennent les plus grandes *quantités de cholesterol* (2, 18) et l'on observe aussi une modification des caractéristiques électrophysiques (17–21).

A notre avis il existe une identité entre les lipoprotéines athéroscléreuses obtenues par *l'ultracentrifugation et les β-lipoprotéines déplacées, ou β-lipoprotéines* lentes de *Raynaud* (17) obtenues par électrophorèse.

de nouveau les lipoprotéines selon le lipidogramme normal. Cette théorie serait en accord avec l'hypothèse pathogénétique qui attribue l'athérosclérose à la dyscolloïdité plasmatique (16) En partant de ces travaux, on a étudié le traitement des artériopathies du type athérosclérotique par l'injection d'héparine (5, 12, 17)

Dans le but d'acquérir un jugement personnel sur cette possibilité thérapeutique, nous avons étudié les variations du lipidogramme par électrophorèse sur papier, dans l'athérosclérose coronarienne et dans la maladie hypertensive avec athérosclérose rétinienne, et l'influence de l'héparine.

Matériel et méthode

Nous [illegible]
et 9 autr [illegible]
fond d'œil. On a soumis chaque malade à deux [illegible]
avoir injecté 25 mg d'héparine par [illegible]
téinogramme et le lipidogramme pa [illegible]
sodique et véronal acide à pH 8,6 [illegible]
normaux servant de témoins. On a [illegible]
les lipide [illegible]
l'alcool à [illegible]

Nous avons [illegible] tation des β-lipoprotéines; type II idem avec un déplacement des β-lipoprotéines inférieur à [illegible] et type III, idem avec un déplacement supérieur à 0,5 cm. Le chiffre de 0,5 cm est valide quand le déplacement maximum des albumines ne dépasse pas 4 cm.

Les réponses à l'héparine ont été classées en trois types (fig. 1 B): type 0, non modifiée, type I, disparition du déplacement, et type II, idem plus normalisation de l'intensité sudanophile.

Gillespie, J. M., Kahnt, F. W., Lever, W. F., Liu, C. H., Mittleman, D., Mouton, R. F., Schmid, K., et *Uroma, E.* J. Amer. chem. Soc. 72, 465 (1950). – 5. *Donzelot, E., Kaufmann, H.*, et *Le Balzac, J. M.* Sem. Hôp. Paris 29, 1549 (1953). – 6. *Favarger, P.* Exp. ann. Biochim. méd. 15, 93 (1953). – 7. *Gibert-Queraltó, J.*, et *Pallarés Ugé, M.*: An Clin. méd. A (Barcelona) 2, 514 (1934/35). – 8. *Gofman, J. E., Lindgren, F., Elliott, H., Mantz, W., Herritt, J., Strisower, B.*, et *Herring, W.* Science 111, 166 (1950). – 9. *Graham, D. M., Lyon, T. P., Gofman, J. W., Jones, H. B., Yancley, A., Simarton, J.*, et *White, S.* Circulation (N. Y.) 4, 666 (1951). – 10. *Hahn, P. F.* Science 98, 19 (1943). – 11. *Katz, L. N.*, et *Stamler, J.* Experimental arteriosclerosis Ch. C Thomas, Springfield Ill. 1953. – 12. *Jones, H. B.*, et *Lyon, T. P.* Cité par *Gofman* (8). – 13. *Kaeser, E.* Biochem. Z. 154, 321 (1924). – 14. *Lewis, L. A.*, et *Page, I. H.*: Circulation (N. Y.) 7, 707 (1953). – 15. *Machebœuf, M., Rebeyrotte, P.*, et *Brunnerie, M.* Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) 33, 1543 (1951). – 16 *Pollak, O. J.*: Cité par *Favarger* (6). – 17. *Raynaud, R., D'Eshauges, J., Pasquet, P.*, et *Di Giovanni, S* Bull. Soc méd Hôp. Paris 69, 395 (1953). – 18. *Russ, E. M., Eder, H. A.*, et *Barr, D P.* Amer. J Med 11, 468 (1951). – 19. *Simon, E. P*, et *Wright, I. S.*: J. Amer. med. Ass. 153, 99 (1953). – 20. *Svedberg, T*, et *Pedersen, K. O.*: The ultracentrifuge. University Press, London-Oxford 1940 – 21. *Wunderly, Ch.*, et *Piller, S.*: Klin. Wschr. 32, 425 (1954).

Résumé. Nous avons étudié par l'électrophorèse sur papier, avant et après l'injection intraveineuse de 25 mg d'héparine, le lipidogramme de 5 malades atteints d'athérosclérose coronarienne, qui avaient présenté un infarctus du myocarde et de 9 malades atteints d'hypertension artérielle chez lesquels nous avons constaté des signes d'athérosclérose rétinienne.

Le lipidogramme des athéroscléreux montre une augmentation des β-lipoprotéines et une diminution de leur vitesse de déplacement vers l'anode Nos résultats ont été classés en quatre types, suivant le degré des modifications Celles-ci sont plus constantes et marquées dans le groupe des malades atteints d'athérosclérose coronarienne que dans la maladie hypertensive athérosclérotique sans signes d'atteinte coronaire.

Le lipidogramme obtenu une heure après l'injection d'héparine montre la réorientation des β-lipoprotéines et une diminution de leur intensité. Cette action sur le lipidogramme de l'athérosclérose explique les bons résultats que nous avons obtenus dans l'angor coronarien par l'injection de 25 mg d'héparine deux fois par semaine

Summary. By means of electrophoresis on paper before and after intravenous injection of 25 mg heparin, we studied the lipidogram of 5 patients suffering from coronary atherosclerosis who had a myocardial infarction and of 9 patients with arterial hypertension in whom we discovered signs of retinal atherosclerosis.

The lipidogram of atherosclerosis displays a rise in β-lipoproteins and reduction in rapidity of their movement towards the anode. Our results have been classified in four types, according to the degree of modification. This is more constant and more marked in the group of patients with coronary atherosclerosis than in hypertensive atherosclerosis without signs of coronary involvement.

The lipidogram obtained one hour after injection of heparin shows re-orientation of the β-lipoproteins and reduction in their intensity. This effect on the lipidogram in atherosclerosis explains the good results we obtained in coronary angina by the injection of 25 mg heparin twice a week.

Zusammenfassung. Mit der Papierelektrophorese haben wir, vor und nach der intravenosen Injektion von 25 mg Heparin, das Lipoidspektrum von 5 Patientinnen mit Coronarsklerose, die einen Myokardinfarkt gehabt hatten, und von 9 an essentieller Hypertonie erkrankten Patientinnen mit den Zeichen einer Netzhautatherosklerose verfolgt.

Das Lipoidspektrum von Atherosklerotikern zeigt eine Erhohung der β-Lipoproteine und eine Verminderung ihrer Wanderungsgeschwindigkeit nach der Anode Unsere Resultate

Tableau 2
Groupe II: Hypertension artérielle avec athérosclérose

	Age ans	Tension artérielle mm Hg	Signes d'athérosclérose rétinienne	Lipidogramme	Modification après héparine
T. Q. V.	54	180–110	+	1	1
F. F. C	54	220–140	+	0	0
J. G. H	72	165– 90	+	2	2
F. S. T.	68	180–120	+	1	0
M. B. V.	47	160–100	+	2	2
A. R. R	52	200–100	+	2	2
J. M. B.	74	160–100	+	2	2
J. O. C.	43	170–120	—**	2	1
F. P. M.	49	160–75*	+	3	2

* Insuffisance aortique, ** artériolospasme.

La fréquence et l'intensité des variations sont plus accentuées dans le premier groupe que dans le second, puisque dans les coronariopathies avec infarctus du myocarde prédominent les lésions athéreuses sur les scléreuses, tandis que dans la maladie hypertensive athérosclérotique domine l'angiosclérose.

Discussion

De nos résultats on peut déduire l'augmentation et le ralentissement du déplacement anodique des β-lipoprotéines, avec une plus grande constance dans les coronariopathies avec athérosclérose primitive que dans celles sans signe d'athérosclérose coronaire. Tout cela s'accorde avec les expériences de *Katz* et *Stamler* (11) Il existe un parallélisme entre la fréquence et l'intensité des manifestations de l'insuffisance coronarienne après infarctus et l'instabilité métabolique du cholestérol Il n'existe pas de rapport entre les signes de claudication périphérique et les variations du lipidogramme dans le groupe II, ce qu'on peut attribuer à la plus grande stabilité anatomo-pathologique de l'athérosclérose de ces malades.

La pathogénie change avec la réponse différente à l'héparine. En accord avec d'autres auteurs (5, 12, 17), nous avons trouvé une diminution dans la fréquence et l'intensité des crises d'angine avec l'injection intraveineuse de 25 mg d'héparine, deux fois par semaine, l'effet récupérateur de l'héparine se maintenant de 48–73 heures. Par contre (19), on n'observe pas de progrès de la claudication intermittente dans les malades avec athérosclérose des extrémités.

1. Le lip
des β-lipop
veineuse d
2. Ces altérations sont plus [illegible]
coronarienne avec infarctus du myocarde que dans la maladie hypertensive athérosclérotique s
3. L'
la normal [illegible]

1. *Anfinsen, C. B., Boyle, E.*, et *Broun, R. K.*: Science 115, 583 (1952). – 2. *Barr, D. P., Russ, E. M.*, et *Eder, H. A.*: Amer. J. Med. 11, 480 (1951). – 3. *Cazal, P.*: Las reticulopatias. Morata, Madrid 1946. – 4. *Cohn, E. J*, *Gurd, F. R. N., Surgenor, D. M., Barnes, B. A., Brown, R. K*, *Derouaux, G.*,

Long-Term Dicumarol Treatment in Cardiovascular Disease—Technique and Results

P. A. Owren

Department of Medicine, University Hospital, Rikshospitalet, Oslo (Norway)

When the joint study sponsored by the American Heart Association was published by *Wright* et al. (17) in 1948, it became clear that short term anticoagulant treatment in cardiovascular disease had come to stay. However, both theoretical considerations and clinical experiences soon suggested that such short term treatment, begun after the acute thromboembolic accident, was only the first step in the right direction. The incidence of secondary thromboembolic complications was reduced but the damage done by the primary accident remained. Therefore, it seemed more rational to try long term anticoagulant therapy in an attempt to prevent coronary thrombosis or other disasters such as an embolism in patients with mitral valvular disease and auricular fibrillation.

Early clinical observations suggested that such prophylaxis was possible. The sequence of events in one of our first patients who was placed on permanent treatment is illustrative. As fig. 1 shows this patient experienced first an impending infarction and then a frank infarction, each episode occurring within a few weeks after dicumarol was stopped. Fig. 2 shows the course of another patient who experienced a new myocardial infarction after dicumarol treatment was discontinued. Such experiences convinced us not only of the value of dicumarol in preventing new thrombotic episodes but also of the danger of stopping long-term anticoagulant treatment suddenly.

On the basis of other observations like these and encouraged by the reports of *Nichols* and *Fassett* (10) and *Foley* and *Wright* (6), since 1948 we have placed upon permanent anticoagulant treatment an increasing number of patients with coronary disease, rheumatic

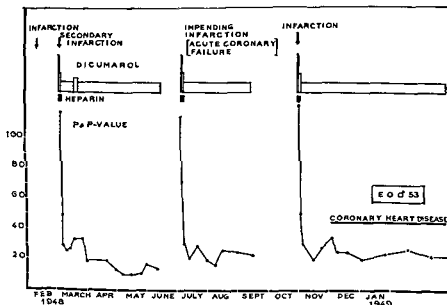


Fig. 1. Relapse of coronary thrombosis (impending infarction and frank infarction) a few weeks after the discontinuation of anticoagulant therapy.

wurden in vier Gruppen entsprechend dem Ausmaß der Veränderungen eingeteilt. Die Veränderungen sind konstanter und ausgeprägter in der Gruppe der Patientinnen mit Coronarsklerose als bei solchen mit atherosklerotischer Hypertonie ohne Zeichen eines Coronarschadens.

Das eine Stunde nach der Heparininjektion erhaltene Lipoidspektrum zeigt, daß der β-Lipoprotein-Gehalt abgenommen hat und daß die β-Lipoproteine sich normalisieren. Diese Einwirkung der Atherosklerose auf das Lipoidspektrum bestätigt die guten Resultate, die wir durch die Injektion von 25 mg Heparin 2mal wöchentlich bei Angina pectoris erhalten haben.

Discussion

W. Niederberger, Basel (Switzerland): Following upon the reports of *Gibert-Queraltó* and *Kaufmann* (se

pa

similar to those of *Kaufmann*; they are given in the following table.

Atherosclerosis, heparin and lipoproteins

Patient		Therapeutic effect	Effect of heparin on lipoproteins	
			finely dispersing %	coarsely dispersing %
St.	♀	++	+ 9	− 9
K.	♀	++	+11	−11
H.	♂	++	+ 3	− 3
R.	♂	+	− 4	+ 4
D.	♂	−	−27	+27

vestigations, it would be of considerable interest in atherosclerosis research.

Unfortunately, the solution of the problem still presents great difficulties as regards method. I should therefore like to ask the above-mentioned speakers the following questions

1 Have you made observations similar to those just mentioned?

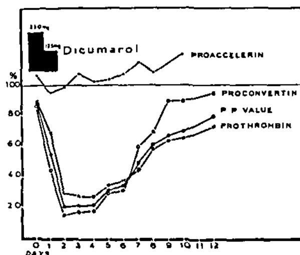
(previously ...

always made parallel to each other The strips are grey. Where does the mistake occur?

... the actual concentration of cholesterol attached to the α- and β- ...

been able to satisfy ...

injections of heparin.



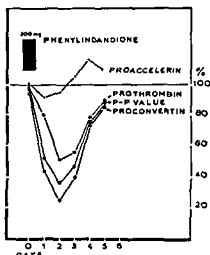


Fig. 3. The effect of dicumarol and phenylindanedione on prothrombin and proconvertin. Proaccelerin is not changed. The P and P value always falls between the prothrombin and proconvertin values.

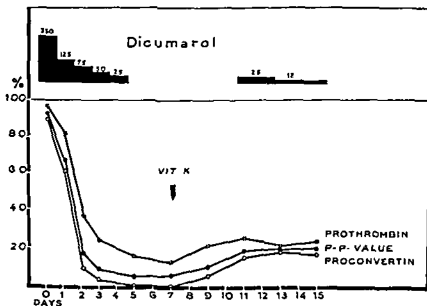


Fig. 4. Dicumarol administration may be followed by an almost complete disappearance of proconvertin in the blood and consequently hemorrhage while prothrombin concentration still remains in the optimal therapeutic range.

nor a one-stage method which uses Russell viper venom as a substitute for tissue thromboplastin should be used as a guide to dicumarol therapy The previous findings of *Macson* (8), *Wilson* (19) and *Biggs* et al (1) that Russell viper venom fails to measure the full effect of dicumarol administration has been explained by the finding of *Rapaport* et al. (14) that viper venom acts independently of the proconvertin content of the plasma

The P and P method has been described in detail elsewhere (*Owren*, 1947 [11] and 1949 [12], *Owren* and *Aas*, 1951 [13]) *The P and P method has the following* advantages over the usual plasma "thromboplastin time" methods·

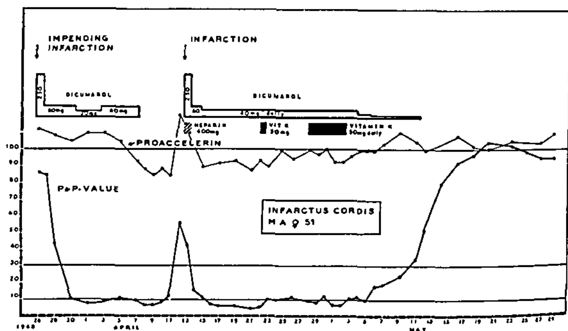


Fig. 2. Impending infarction successfully treated with dicumarol is followed by full blown transmural infarction at a P and P level of 55% the fifth day after discontinuation of therapy.

heart disease and peripheral obliterative arterial disease. Today about 700 patients have been on continuous treatment for more than 6 months. Dicumarol was the principal drug used until last year when our experiences with phenylindanedione convinced us that this drug was superior for long-term treatment However, recent reports of the occurrence of acute agranulocytosis during phenylindanedione treatment (*Townsend* et al. [16], *Brown* et al. [4] and *Romcke* [15]), makes one hesitant until further experiences are available. A group of phenylindanedione-treated patients will be reported upon by *Dedichen* at this conference (see p. 1112).

The measurement of the effect of dicumarol and phenylindanedione upon blood clotting

Fig. 3 illustrates the now well established fact that administration of dicumarol or phenylindanedione is followed by a depression of plasma proconvertin (factor VII, SPCA, stable factor) as well as prothrombin. Proaccelerin (factor V, labile factor, plasma-Ac-globulin) is not affected. Therefore, a dependable laboratory technique for the precise control of coagulability as a guide to anticoagulant treatment must specifically reflect the change in prothrombin and proconvertin activity. Such a method has been used in our hospital since 1945 We have named it the prothrombin and proconvertin method or the P and P method. Its extensive use has proved it to be reliable for guiding dicumarol therapy.

Several years ago we applied methods for the specific separate determination of prothrombin and proconvertin concurrently with the P and P method. We found, however, that the estimation of both factors separately did not prove sufficiently superior to the

than prothrombin Sometimes, as fig. 4 illustrates, proconvertin may disappear completely and there may be bleeding while prothrombin is still within the so-called therapeutic range (10–30%). Therefore neither the two-stage methods for prothrombin estimation

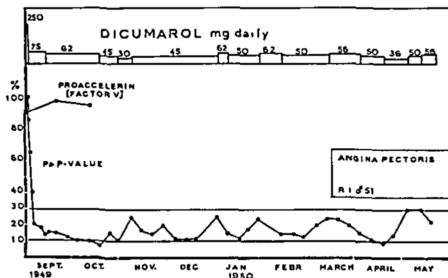


Fig. 5. Illustrates the daily maintenance dosage technique of dicumarol administration. The daily amount given is adjusted by a few mg depending on the course of the P and P curve whether it is falling or rising This patient shows an average sensitivity.

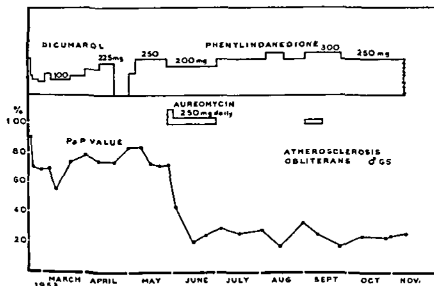


Fig 6 Resistance to dicumarol and phenylindanedione may be reduced by administration of aureomycin.

upper level of the protective range of hypocoagulability is more difficult to set. However, it will be seen from the material to be presented that thrombotic episodes are very rare when the P and P level is below 30%.

The success of permanent anticoagulant treatment depends upon intelligent and close co-operation between the physician, laboratory and the patient It is important to be sure that the patient is really taking his tablets each day. Each patient should have his dosage schedule recorded in a simple diary and should make a mark every day when the drug is taken.

1. It is independent of the proaccelerin content of the tested plasma because a high and constant *proaccelerin concentration is provided* by the use of an adsorbed ox plasma reagent Therefore, the results are not influenced by ageing of the plasma up to 4 days. This means that patients may be treated far away from the laboratory and blood samples may be *forwarded by mail for control. About one half of our patients are living out in the country* and their treatment is being followed in this way When blood or plasma is stored in glass for a few days the P and

proconvertin activity. T

solution of sodium citrate which is used as the anticoagulant. Mercaptol 1/1000 is also added to prevent deterioration by bacterial contamination.

2. *The P and P method is not affected by small amounts of heparin in the tested plasma.* It may be used, therefore, during combined treatment with heparin and dicumarol such as is usually given during the first few days of an acute thrombotic episode before the P and P level has fallen *to the therapeutic range.*

3. The dilution of the plasma to be tested results in increased sensitivity and permits a quantitative determination of all concentrations, even those above 100% of normal. This *permits us to follow accurately the initial fall in prothrombin-proconvertin concentration* and to evaluate the sensitivity of the patient as soon as possible. The dilution of the test plasma also minimises the effect of inhibitors and of varying oxalate and fibrinogen concentrations *in the tested plasma.*

The method of dicumarol administration

Our method of dicumarol administration is *illustrated in fig* 5 It is seen that we have used a daily maintenance dosage technique. The P and P value is measured every second day during the initial treatment period When an optimal therapeutic level of hypocoagulability has been obtained and the daily maintenance dosage determined, the interval between P and P measurements is increased successively to 1 week, 2 weeks and finally 3 weeks. Our aim has been to find the exact daily amount of dicumarol which maintains a steady P and P level This amount has to be adjusted by a few mg from time to time depending upon whether the P and P curve is rising or falling. The reliability and accuracy of the P and P method is revealed by the values listed in fig 5 which shows that a small change in the daily dosage is reflected in the P and P curve.

Many factors, some still unknown, influence the stability of the P and P level. Hepatic disease is a well known cause of increased dicumarol sensitivity. Increased sensitivity may occur in congestive heart failure as a result of engorgement of the liver particularly in periods of rapidly increasing congestion. When the congestive failure improves, an increasing resistance to dicumarol may be noted. Acute gastrointestinal infections with diarrhea or

a week. Patients who are highly resistant to dicumarol or phenylindanedione may be sensitized and made approachable to such therapy by the simultaneous administration of aureomycin for short periods. *Such a case is illustrated in fig. 6. Other factors* which may influence the P and P level but about which less is known are change in diet, alcohol, aspirin and other drugs, the menstrual cycle and emotional stress.

Table 2

Angina pectoris. Frequency of acute myocardial infarction and resultant death in a group of 128 patients under dicumarol treatment for a total period of 200 years. ("Myocardial infarct" includes cases of sudden death.)

Duration of dicumarol treatment (years)	Angina pectoris only		
	No. of patients	"Myocardial infarct"	Deaths
-½	1	1	1
½-1	55	6	5
1-2	41	1	1
2-3	22	1	1*
3-5	9	1	0
Total	128	10	8

* One additional case died of congestive heart failure

Table 3

The P and P level when infarctions and sudden death occurred

	No of patients	The P and P value		
		10-30%	30-50%	50-100%
Verified infarctions . . .	10	3	2	5
Sudden death	7	5	2	

An analysis of the cases in which dicumarol treatment failed to prevent myocardial infarction reveals information of interest Table 3 shows that in only 3 of the 10 cases of verified infarction did the episode occur while the P and P level remained in the so-called therapeutic range between 10 and 30%. However, 5 of the 7 sudden deaths occurred at a therapeutic P and P level. (Necropsy material has revealed that sudden death frequently occurs without thrombus formation and is considered due to ventricular fibrillation.) Most of the cases of verified infarction followed a rapid rise in the P and P level far above the upper therapeutic level. In 4 cases the immediate cause for this was a temporary discontinuation of treatment. In the other cases the P and P level rose because of increasing resistance of unknown cause. One patient stopped treatment for an unknown reason and died 3 weeks afterwards of acute infarction with a P and P value of 90%. Another patient discontinued treatment for 1 week because he ran out of tablets and the P and P value rose from 15 to 85% Treatment was immediately re-instituted but the patient died 2 days afterwards A third patient discontinued treatment because of an operation of hernia. When examined 1 week after operation, the P and P value had risen from 25 to 60% and 2 days afterwards he experienced an infarction Abrupt discontinuation of treatment, therefore, [illegible] We have found [illegible] P and P level of [illegible])

The effect of dicumarol treatment upon the severity of angina pectoris – The course of angina pectoris in 205 patients under treatment is shown in table 4 This tabulation is based upon the patient's own statement in answering a written questionnaire This was integrated with the results of personal interviews from time to time. The number of "greatly improved" in the two groups of table 4 is 40 and 60% respectively. The main improvement occurred

Results

Patients surviving a first attack of myocardial infarction for at least 8 weeks. – This group consists of 106 patients who have received dicumarol treatment for a total period so far of 184 years with an average of 1.7 years per patient. The interval between infarction and treatment and the length of treatment is seen in table 1, which lists the frequency of new infarctions and deaths from infarction in the various subgroups of these patients. In addition 3 patients died of congestive heart failure. The frequency of new infarction and the mortality in these treated patients is favourably low when compared with the results in patients not treated with anticoagulants. For example *Katz* et al. (7) in a follow-up study of 507 patients with recent myocardial infarction found a mortality rate of 17.6% between the 2nd and 12th month and 8 1% in the second year after infarction.

Patients with angina pectoris but no infarction prior to therapy. – 128 patients with angina pectoris have been under treatment for a total period of 206 years with an average of 1.6 years per patient. 10 infarctions with 8 deaths have occurred in the group Further data are given in table 2 The mortality in the first year of treatment is less than 5% and in the 2nd and 3rd year still lower. These figures compare favourably with those on the prognosis of angina pectoris not treated with anticoagulants. All of our patients were referred to the hospital because of angina pectoris. Their average age was 56.8 years. They may be compared, therefore, with a follow-up study of *Block* et al. (2) of about 7000 patients with the same average age referred to the Mayo Clinic because of angina pectoris. The Mayo Clinic group found a mortality rate of 18% the first year and 9% the second year. Many variables and uncertainties to some extent invalidate conclusions drawn from this comparison, but the difference is striking nevertheless and suggestive of a prophylactic effect of long-term dicumarol treatment It has also to be mentioned that our group of angina pectoris patients included
to therap
of shorter
year of treatment.

Table 1

Patients surviving a first attack of myocardial infarction for at least 8 weeks New infarctions and deaths from infarction while under treatment. 106 patients. Total period of treatment 184 years. 7 new "infarctions". ("New infarcts" includes cases of sudden death.)

Duration of dicumarol treatment (years)	One prior attack of acute myocardial infarction								
	Immediate treatment			Treatment 3–12 months after attack			Treatment >12 months after attack		
	No of patients	"New infarct"	Deaths	No. of patients	"New infarct"	Deaths	No of patients	"New infarct"	Deaths
–½	0	0	0	1	1	1	0	0	0
½–1	9	2	2	12	0	0	14	0	0
1–2	19	1	0*	7	1	1	5	1	1
2–3	12	0	0**	6	0	0	4	1	1⊛
3–5	8	0	0	9	0	0	1	0	0
Total	48	3	2	35	2	2	24	2	2

* Two cases died of congestive heart failure.

** One case died of septicemia.

⊛ One additional case died of congestive heart failure.

Table 6

The effectiveness of dicumarol treatment in patients with mitral valvular disease with auricular fibrillation and embolism prior to therapy

No. Sex Age	Date	Embolism	Dicumarol therapy	Duration of treatment (months)	Embolism while under treatment	Hemorrhage
	February 1951	pulmonal	April 1951	38	–	–
1 ♂ 48	March 1951	cerebral				
2 ♀ 60	March 1953	cerebral	June 1953	12	–	–
3 ♂ 53	November 1951	renal				
	June 1952	cerebral				
	August 1952	renal				
	May 1953	cerebral				
	June 1953	femoral arterial	July 1953	11	–	–
4 ♀ 55	April 1932	retinal arterial				
	June 1947	cerebral				
	February 1949	cerebral				
	December 1952	cerebral	May 1953	13	–	–
5 ♂ 56	February 1953	femoral arterial	March 1953	14	–	–
6 ♂ 65	February 1945	cerebral				
	March 1947	pulmonal				
	July 1953	femoral arterial	July 1953	11	–	–
7 ♂ 60	December 1950	cerebral	February 1951	40	–	–
8 ♀ 62	May 1951	cerebral	June 1951	36	–	–
9 ♀ 47	January 1952	cerebral	January 1952	29	–	–
10 ♂ 50	September 1950	renal				
	April 1951	cerebral	April 1951	38	–	–
11 ♀ 56	August 1951	pulmonal				
	September 1952	femoral arterial	September 1952	17	–	–
12 ♂ 58	September 1952	cerebral	September 1952	21	March 1953 cerebral	–
13 ♀ 60	February 1953	femoral arterial	February 1953	15	–	–

* Patient No. 11 died of myeloma February 1954.

1 *Biggs, R.*, and *Macfarlane, R. G.* Human Blood Coagulation and its Disorders Oxford 1953. – 2 *Block, W. J., Gampacher, E. L.*, and *Dry, T. J.* J Amer. med Ass. 150, 259 (1952). – 3. *Boas, E. P.* Amer. Heart J 41, 323 (1951) – 4. *Brown, K. W. G.*, and *MacMillan, R. L.* Amer J. med. Sci. 227, 526 (1954) – 5. *Cosgriff, S. W.*: J Amer med Ass 143, 870 (1950). – 6 *Foley, W. T.*, and *Wright, I. S.* Amer. J. med Sci. 217, 136 (1949). – 7 *Katz, L. N., Mills, S. Y.*, and *Cisneros, F.*: Arch. intern Med. 84, 305 (1949). – 8 *Mawson, C. A.* J Lab. clin Med. 34, 458 (1949). – 9. *Nichols, E. S.*, and *Borg, J. F.* Circulation (N.Y.) 1, 1097 (1950). – 10. *Nichols, E. S.*, and *Fassett, D. W.* South. med. J. 40, 631 (1947). – 11 *Owren, P. A.* Acta med. scand. Suppl 194 (1947) – 12. *Owren, P. A.* Scand. J. clin Lab. Invest 1, 81 (1949). – 13. *Owren, P. A.*, and *Aas, K.* Scand. J. clin. Lab. Invest. 3, 201 (1951). – 14 *Rapaport, S. I., Aas, K.*, and *Owren, P. A.* Scand. J clin Lab. Invest 6, 81 (1954). – 15 *Romcke, O.* Personal communication – 16 *Townsend, S. R., Fay, K. J., Dawning, J. R., Laing, R.*, and *Cameron, D. C.* Canad. med. Ass. J. 69, 149 (1953) – 17. *Wright, I. S.*, *Marple, C. D.*, and *Beck, D. F.*. Amer. Heart J. 36, 801 (1948) – 18. *Wright, I. S.* Circulation (N.Y.) 5, 748 (1954). – 19. *Wilson, S. J.* Proc. Soc. exp. Biol (N.Y.) 66, 126 (1947).

Table 4

The course of angina pectoris while under dicumarol treatment

Duration of dicumarol treatment (years)	Group I. Angina pectoris only					Group II. Infarction and angina pectoris				
	No. of patients	Course of angina pectoris				No. of patients	Course of angina pectoris			
		worse	unchanged	better	much better		worse	unchanged	better	much better
½–1	49	1	5	21	22	30	1	2	9	18
1–2	40	2	4	17	17	22		1	12	9
2–3	20	3	4	6	7	18		1	5	12
3–5	9		1	5	3	17	1	1	2	13
Total	118	6	14	49	49	87	2	-	28	52

... treatment 390 years

...icumarol treatment (years)	No. of patients	Hemorrhagic manifestations						
		Hematuria	Hemoptysis	Melena	Epistaxis	Cerebral hemorrhage	Other	Deaths
0–1	91	6*	1**	2⊛	2	1	3	1
1–2	72	0	0	0	1	0	0	0
2–3	44	2	0	1	0	0	0	0
3–5	27	0	0	0	0	0	0	0
Total	234	8	1	3	3	1	3	1

* 1 case of renal stone 1 case of renal tub.
** Bronchiectasies.
⊛ 1 case of stomach ulcer.

during the first year of treatment. The higher propo... group may be related ...

...on

...lue above ... a P and

Long ... dicumarol treatment ... occurred at a

... months of about ... prior to these ... of

... level for about 3 weeks.

Some Clinical Observations in Acute Coronary Thrombosis with Myocardial Infarction

M. McCall and H. A. Sampson

Department of Medicine, Beekman-Downtown Hospital, New York (U.S.A.)

For a period of 8 years, from 1945 through 1953, 601 cases of acute coronary thrombosis with myocardial infarction were admitted and treated at the Beekman-Downtown Hospital in New York City. It is the purpose of this paper to report our observations on diagnosis, mode of therapy, and prognosis of this group.

501 consecutive patients were treated with anticoagulants and 100 patients constituted a control group where anticoagulants were not used. The patients were brought to the hospital in most instances by ambulance two to four hours after the onset of symptoms, and oxygen therapy had usually been started as soon as the ambulance reached the patient. The diagnosis was made on the basis of 1. history, 2. clinical findings, 3. electrocardiographic tracings, 4. laboratory data, 5. clinical follow-up. The treatment consisted of administration of oxygen (mask, tent, or nasal catheter), morphine or demerol, digitalis in case of heart failure, quinidine in case of ventricular arrhythmias, vasopressors in case of shock. Anticoagulants were used in a group of 501 patients.

Numerous articles in the medical literature tend to emphasize the danger of thromboembolic phenomena in connection with myocardial infarction. *Wolff* and *White* (1) claim that formation of mural thrombi almost invariably occurs in acute myocardial infarction, though they found mural thrombi in only 30% of their post mortem cases. *Levine* and *Brown* (2) maintain that 83% of their fatal cases due to coronary thrombosis had mural

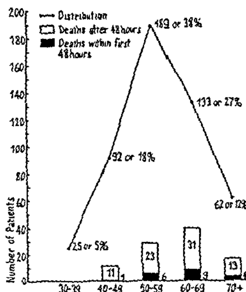


Fig. 1. This shows the distribution, according to age by decade, of the 501 patients who received anticoagulant therapy. The highest number of coronary thrombosis (38%) occurred in the age group between 50 and 60, but the highest percentage of deaths occurred in the age group between 60 and 70. The deaths that occurred during the first 48 hours have been listed separately. Of this group of 501 patients, 98 died.

Summary. Administration of phenylindanedione or dicumarol is followed by a reduction in the plasma prothrombin and proconvertin content. The best guide to dicumarol therapy has proved to be the so-called P and P method which *measures the combined effect of the* reduction of prothrombin and proconvertin. The results with this simple and rapid method are not influenced by keeping plasma up to 4 days and patients may therefore be treated at a far distance from the laboratory.

The best therapeutic range of hypocoagulability is between 10 and 30% with the P and P method. About 200 patients with angina pectoris of whom about 100 had experienced an infarction prior to therapy, have been on continuous dicumarol treatment for from 6 months to 5 years. Management of treatment and results are discussed.

Zusammenfassung. Die Verordnung von Phenylindandion oder Dicumarol hat eine Verminderung des Prothrombin- und Proconvertingehalts des Plasmas zur Folge. Als beste Kontrolle der Dicumaroltherapie hat sich die sogenannte P-und-P-Methode erwiesen, nach der die kombinierte Auswirkung der Senkung des Prothrombin- und Proconvertinspiegels gemessen wird. Die Ergebnisse dieser ebenso einfachen wie schnellen Methode werden durch *das Stehenlassen des Plasmas bis zu 4 Tagen nicht beeinflußt*, so daß auch weit vom Laboratorium wohnende Patienten behandelt werden können. Gemessen nach der P-und-P-Methode liegt der günstigste therapeutische Bereich der Gerinnungshemmung zwischen 10 und 30%. Ungefähr 200 Patienten mit Angina pectoris, von denen ungefähr 100 vor der Therapie einen Infarkt gehabt hatten, wurden während 6 Monaten bis zu 5 Jahren ununterbrochen mit Dicumarol behandelt. Behandlungsweise und Resultate werden diskutiert.

Résumé. L'administration de *phénylindanedione ou de dicoumarol* est suivie d'une réduc-

Les résultats obtenus avec cette méthode simple et rapide ne sont pas influencés si l'examen du plasma a lieu jusqu'à 4 jours après le prélèvement; de ce fait, les patients peuvent être traités loin d'un laboratoire.

Le niveau d'*hypocoagulabilité le plus favorable* est compris entre *10 et 30%, détermination* faite à l'aide de la méthode de «P et P». 200 patients environ, atteints d'angine de poitrine et dont une centaine à peu près avaient eu un infarctus avant le début de la thérapeutique, ont été traités d'une façon continue par le dicoumarol pendant un temps variant entre 6 mois à 5 ans. La conduite du traitement et les résultats sont discutés.

Discussion

shown that the immediate mortality from acute coronary occlusion has been cut approximately in half by anticoagulant therapy.

The rationale for anticoagulant treatment is to prevent 1. mural thrombi in the chambers of the heart, 2. the extension of the thrombus from its origin, 3. formation of thrombi in the peripheral vessels.

The anticoagulant therapy in our series consisted solely of dicumarol. The initial dose was 300 mg the first day, 200 mg on the second day, and from then on 50–150 mg daily, according to the prothrombin time, which we tried to maintain at the level between 30 and 35 seconds

Comments. – Hemorrhage is the sole hazard that must be assumed in the use of anticoagulant therapy. Gross hemorrhage was recorded in 20 (4%) of the series In no instance was whole blood transfusion required to control bleeding, as vitamin K was adequate.

Thromboemboli were notably concentrated during the fifth decade. Thromboemboli most frequently occurred during the first fortnight of treatment. Of those who had emboli, more than half died. In the series treated with anticoagulants for four weeks, emboli occurred in 5% of cases; in the control group where anticoagulants were not used, thromboemboli occurred in 27% of patients.

1. *Wolff, L*, and *White, P. D.*: Boston med surg J 195, 13 (1926) – 2 *Levine, S. A*, and *Brown, C. L*: Medicine (Baltimore) 8, 245 (1929). – 3. *Bean, W. B.* Ann intern. Med 12, 71 (1938). – 4. *Solandt, D. Y.*, *Nassim, R.*, and *Best, C. H.* Lancet 1939/2, 592 – 5. *Wright, I S.*: Amer. Heart J. 32, 20 (1946) – 6. *McCall, M.* Amer. J. med. Sci. 215, 612 (1948). – 7. *Wright, I. S.*, *Beck, D. F*, and *Marple, C. D.* Lancet 1954/2, 92; *Valdiviesco, R* Bull. Chilean Soc Cardiol. 2.

Summary. Anticoagulants, with other standard therapy, have been used in 501 cases. This therapeutic approach has a sound pharmacological basis. Accurate prothrombin determinations are essential in order to lower the incidence of hemorrhage. Thromboembolic phenomena are significantly lowered as a result of anticoagulant therapy.

Zusammenfassung. Antikoagulantien, kombiniert mit anderen Standardbehandlungen wurden in 501 Fallen angewendet. Diese Therapie hat solide pharmakologische Grundlagen Genaue Prothrombinbestimmungen sind von grundlegender Bedeutung, um die Häufigkeit von Blutungszwischenfallen herabzusetzen. Die thromboembolischen Zustande werden durch die Behandlung mit Antikoagulantien bedeutend vermindert.

Résumé. Des anticoagulants, en combinaison avec d'autres mesures thérapeutiques, ont été utilisés dans 501 cas. Ce traitement a une base pharmacologique solide. Une détermination exacte de la prothrombine est des plus importante pour diminuer les incidences d'hémorragie Avec les anticoagulants, les phénomènes thromboemboliques sont nettement plus rares.

Discussion

O. Gonin, Paris (France). Nous avons traité 88 coronarites au long cours (35 angineux simples, 53 thromboses dont 45 infarctus) 69 ont eté maintenus plus d'un an et demi (sur ces 69, 30 sont traités depuis 3 ans, 51 depuis 2 ans). La mortalité a été de 7 cas, dont 5 infarctus. Il y eut 10 hématuries, 1 hémorragie méningée Le corps utilisé fut généralement l'esther éthylique de dicoumarine. Les dosages de prothrombine étaient faits toutes les semaines d'abord, puis toutes les 2 ou 3 semaines. – Il y eut 4 récidives d'infarctus sous traitement dont 3 traités depuis 3 ans. Il est difficile d'affirmer l'efficacité de ce traitement. Il faut essayer de maintenir la prothrombine à 25%.

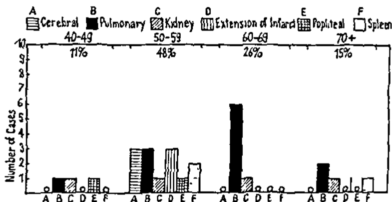


Fig. 2. Thromboembolic complications occurred in 27 (5%) patients in the group treated with anticoagulants. The age group that suffered most from these complications was the 50–60 bracket; almost 50% of the thromboembolic complications were pulmonary emboli. This figure shows the distribution by decade of the various thromboembolic accidents.

thrombi. *Bean* (3) studied 300 cases of myocardial infarction from the viewpoint of thromboembolic complications and found 9% of cases had pulmonary embolism, 34% had systemic emboli, and 47% had mural thrombi.

Since the experimental work of *Solandt, Nassim* and *Best* (4), it has become obvious that the use of anticoagulant drugs in cases of coronary thrombosis is sound therapeutically. *I. S. Wright* (5) reported 76 cases of acute myocardial infarction treated with anticoagulants and stressed that the mortality rate, as well as thromboembolic phenomena, was markedly decreased. *McCall* (6) *reported 71 cases of myocardial infarction with use of anticoagulants* and claimed that the decrease of thromboembolic accidents made the convalescense less stormy. Recently more literature has appeared in favor of the use of anticoagulants (7), and the Committee on Anticoagulant Therapy of the American Heart Association has

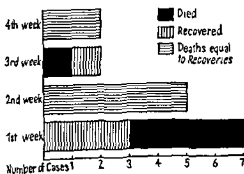
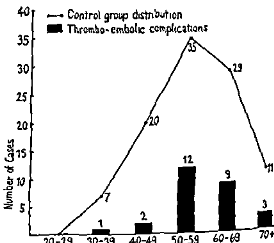


Fig. 3. Most of the thromboembolic accidents occurred during the first two weeks. During the first week, 10 patients developed complications; 7 *of them died whilst* 3 survived. During the second week, 10 other patients developed thromboembolic complications; 5 died and 5 survived. During the third and fourth weeks, the incidence of complications was 3 and 4 respectively.



thrombosis in the 50–60 age group is again confirmed. The number of thromboembolic complications in this group is 27 (27%).

2. *Modalités du traitement*

a) *Les médicaments employés.* Si l'héparine reste l'agent anticoagulant le plus sûr, on est assez souvent obligé d'en limiter l'emploi au profit des anticoagulants de synthèse. Nous avons personnellement utilisé surtout le dicoumarol et son dérivé, la di-éthyl-dicoumarine (tromexan) ou encore la phényl-indane-dione (pindione) (3), en doses journalières fractionnées. Nous n'avons pas noté de différence très sensible entre l'action de ces différentes corps de synthèse. Leur tolérance nous a paru dans l'ensemble excellente

b) *Mode de surveillance de la coagulation sanguine.* Dans la première partie de notre expérience nous n'avons pratiqué que la mesure du *taux de prothrombine* selon la technique du temps de Quick: nous efforçant d'abaisser ce taux entre 10 et 30%. Puis, à la suite de *Lenègre* et *Beaumont* (7), nous avons associé systématiquement le contrôle de la coagulabilité globale du plasma par l'*épreuve de tolérance à l'héparine in vitro* selon la technique de *Soulier* dérivée de celle de *Waugh* et *Ruddick*. Nous nous sommes rendu compte ainsi de l'absence

allongement du temps de coagulation du plasma dans les tubes héparinés à plus du double du temps obtenu avec le plasma d'un sujet témoin

Pour faciliter l'usage de cette épreuve et exprimer ses résultats de façon pratique, nous avons proposé (2) d'utiliser sous le nom d'*indice de coagulabilité* le rapport·

$$\frac{\text{temps du plasma témoin}}{\text{temps du plasma du malade}}$$

en nous basant habituellement sur le 3e tube de l'épreuve dans lequel on met de 0,6–0,7 unité d'héparine Egal à 1, l'indice témoigne de l'*isocoagulabilité*, supérieur à 1 (pouvant aller jusqu'à 2 ou 3 ou même plus) il traduit l'*hypercoagulabilité* plus ou moins accentuee, au contraire, inférieur à 1 il signifie qu'il existe une *hypocoagulabilité* d'autant plus importante que l'indice est plus bas, le taux idéal semblant être 0,5 (temps de coagulation du malade double de celui du témoin).

de voir retarder l'hypocoagulabilité sur l'hypoprothrombinémie l'indice de coagulabilité restant au voisinage de 1 alors qu'une hypoprothrombinémie franche est déjà obtenue C'est là d'ailleurs la justification de l'emploi le plus large possible de l'héparine dans les premiers jours suivant l'oblitération, et chaque fois qu'il existe à un moment quelconque du traitement, une franche *dissociation* entre l'abaissement de la prothrombinémie et le niveau relativement élevé de l'indice de coagulabilité.

Si dans l'ensemble les méthodes de contrôle de la coagulation que nous utilisons nous

médication anticoagulante comme efficace

Cela prouve qu'il faut, chaque fois que possible, utiliser plusieurs méthodes de contrôle de la coagulation. Dans quelques cas par exemple, le *simple temps de coagulation du sang total*

Considérations sur la médication anticoagulante en pathologie cardio-vasculaire, spécialement dans les thromboses coronariennes

P. Cahen et S. Ithier

Clinique Médicale A, Faculté de Médecine de Lyon (France) – Directeur: Prof. R. Froment

Notre expérience de la médication anticoagulante acquise initialement à l'Institut de Cardiologie de Mexico (Prof *Chávez*) (1, 10) et développée pendant ces trois dernières années dans le cadre des Services hospitaliers de Pathologie cardiovasculaire du Prof. *R. Froment* et du Prof. agr. *A. Gonin* (4, 5) nous permet de faire état de plus de 500 traitements anticoagulants pour phlébites, complications thromboemboliques diverses de l'insuffisance cardiaque ou des cardiopathies emboligènes, et surtout thromboses coronariennes.

1. Indications de la médication anticoagulante dans les thromboses coronariennes

L'importance indiscutable des phénomènes de thrombose dans les oblitérations coronariennes justifie certainement a priori l'emploi de cette médication. Son action doit tendre aux buts suivants: a) *prévenir*, au moins pour un temps, l'oblitération thrombosique lorsque celle ci n'est pas encore complète, ou lorsqu'après un premier accident oblitératif on essaie, par une médication prolongée, d'éviter une récidive, b) une fois la thrombose oblitérante constituée, *empêcher l'extension du thrombus intracoronarien* afin que ne soit pas entravé le développement de la circulation de suppléance, c) *éviter les thromboses intraventriculaires* (mural thrombus) *et à distance* (artérielles ou veineuses) que favorisent, selon les cas, l'état de shock, l'âge du malade ou le mauvais état d'ensemble de son réseau vasculaire; d) *la repermćabilisation* du segment coronarien oblitéré paraît *plus hypothétique*.

En pratique, il est cependant délicat d'apprécier dans quelle mesure la médication anticoagulante atteint les buts ci-dessus définis. D'une part, en effet, on ne doit jamais oublier que dans les oblitérations coronariennes comme dans toute artérite oblitérante, l'*altération pariétale* (athérosclérose) reste le fait initial et primordial Il est impossible de savoir quelle est l'importance relative des lésions coronariennes athéromateuses et celle de la thrombose intravasculaire qui leur est secondaire. D'autre part, plus qu'en aucun autre domaine, il est souvent hasardeux de vouloir apprécier ce qui, dans l'évolution d'une oblitération coronarienne, revient à l'action thérapeutique ou à l'évolution spontanée (6). Il est certain, comme les publications de *Russek* et *Zohman* (8), de *Schnur* (9), nous l'ont rappelé à juste titre, que toutes les oblitérations coronariennes ne comportent pas le même pronostic de gravité, et qu'il existe un pourcentage important d'*évolutions spontanément favorables*, sur-

culière ou la bénignité relative de certains tableaux d'oblitération coronarienne, il nous

par

d'a

poı

noı

de l.

seu

là ...

d'infarctus myocardiques doivent pouvoir être évités.

Résumé. L'expérience acquise sur 500 cas de traitement anticoagulant pour: phlébites, complications thromboemboliques de l'insuffisance cardiaque, et surtout thromboses coronariennes, permet de confirmer la valeur de cette thérapeutique et de préciser les modalités de sa mise en pratique.

Si l'héparine reste l'anticoagulant le plus sûr, son emploi est assez souvent limité pour diverses raisons au profit des anticoagulants de synthèse. La surveillance de leur action nécessite le contrôle simultané du taux de prothrombine et de l'état de la coagulabilité. Pour la détermination de celui-ci, le test de tolérance à l'héparine in vitro de *Waugh* et *Ruddick*, codifié en France par *Soulier* et bien étudié par *Beaumont* et *Lenègre*, paraît de réelle valeur.

La très grande majorité des traitements anticoagulants peuvent être conduits sans difficulté importante, avec le double souci d'obtenir une hypocoagulabilité suffisante et d'éviter les accidents hémorragiques; il subsiste néanmoins un lot de cas complexes et déconcertants. Ces faits doivent inciter à rechercher des tests encore plus précis de la coagulabilité sanguine.

Summary. The experience acquired on 500 cases of anticoagulant treatment for phlebitis, thromboembolic involvements of the cardiac failure, and mainly coronary thrombosis, allows to prove the value of that therapy and to precise the ways how to use it.

If the heparin remains the most trusty anticoagulant, its use is pretty often limited for various reasons, in favour of synthetic anticoagulants. The observation of their action needs the simultaneous control of the prothrombin rate and of the state of coagulability. For the determination of that state, the in vitro heparin tolerance test of *Waugh* and *Ruddick*, codified in France by *Soulier*, well studied by *Beaumont* and *Lenègre*, seems of real value.

In the great majority of cases, the anticoagulant treatment may be led without important difficulty, with the double care to get a sufficient hypocoagulability and to avoid hemorrhagic accidents. But, anyway, there are a lot of complex and delusive cases and those facts must urge to seek after yet more precise and trusty coagulability tests.

Zusammenfassung. Die bei 500 Behandlungen mit Antikoagulantien bei Phlebitis, thromboembolischen Komplikationen der Herzinsuffizienz und vor allem bei Coronarthrombose erworbenen Erfahrungen gestatten, den Wert dieser Therapie zu bestätigen und ihre praktische Anwendung abzugrenzen.

Wenn auch das Heparin das sicherste Anticoagulans ist, so ist doch seine Anwendung aus verschiedenen Grunden eingeschränkt, und zwar zugunsten der synthetischen Antikoagulantien. Die Überwachung ihrer Wirkung verlangt die gleichzeitige Kontrolle des Prothrombinspiegels und der Blutgerinnung. Zur Bestimmung des letzteren scheint der Heparintoleranztest in vitro von *Waugh* und *Ruddick*, dessen Anwendung in Frankreich von *Soulier* geregelt und besonders von *Beaumont* und *Lenègre* erprobt worden ist, vor allen anderen angezeigt.

In den meisten Fallen kann die blutgerinnungsverzogernde Behandlung mit der Sorge für eine genugende Blutgerinnungshemmung wie der Vermeidung von Blutungen ohne große Schwierigkeiten verbunden werden. Aber es verbleibt eine Reihe komplizierter Fälle, und diese sollen Anlaß sein fur die Suche nach neuen Tests der Blutgerinnung, die genauer und sicherer sind.

en tube nous a indiqué une très nette hypocoagulabilité correspondant à une hypoprothrombinémie importante alors que l'épreuve de *Soulier* nous étonnait par l'indication d'une hypercoagulabilité: l'importance des doses d'anticoagulant et l'évolution clinique manifestement

indications d'égale valeur que le test de tolérance à l'héparine in vitro: sur 2000 temps ainsi chronométrés nous notons de très fréquentes différences entre les résultats des deux tests, sans qu'il soit possible de dire lequel des deux a raison. Dans les cas difficiles, nous demandons également des dosages répétés du *fibrinogène* dont la courbe de variations est un excellent test pour *Croizat* et *Favre-Gilly*. Le pourcentage de ces cas est heureusement faible et dans l'ensemble le double contrôle de laboratoire que nous utilisons nous paraît permettre des traitements anticoagulants assez simples à conduire.

3. *Résultats*

Tout en rappelant les difficultés d'appréciation de l'efficacité réelle de cette médication dans les thromboses coronariennes, nous pensons, d'après notre expérience et parallèlement à celles de nombreux auteurs, que les anticoagulants contribuent à abaisser le taux de mortalité immédiate et secondaire des infarctus myocardiques en faisant surtout disparaître les complications thromboemboliques précoces et secondaires Sur une série de 112 *infarctus myocardiques* comportant un lot d'anciens coronariens avec oblitérations multirécurrentes, nous avons eu une *mortalité globale de 10%* pendant les trois premiers mois d'évolution. En dehors de ces cas mortels, nous n'avons *pas vu de complication thromboembolique* artérielle ou veineuse. Par contre, nous avons noté plusieurs accidents de ce genre dans un petit groupe de malades hospitalisés tardivement et n'ayant pas été mis au traitement anticoagulant précocement. Dans une autre série de *thromboses ischémiantes mais non infarctogènes* selon les critères électrocardiographiques (angor d'effort d'installation brusque, état de mal angineux faisant craindre un «infarctus imminent» ou scène clinique franche d'oblitération coronarienne aiguë) nous n'avons perdu qu'un seul malade, et cela à la suite d'un grand shock héparinique à la première injection. En aucun autre cas nous n'avons vu l'évolution se compliquer en quoi que ce soit et nous avons souvent eu la nette impression d'avoir stoppé une poussée évolutive qui avait résisté jusque là aux médications de routine.

En dehors de l'accident très particulier signalé ci-dessus, nous n'avons pas eu à déplorer de complications importantes. Les hématuries ou petites hémorragies diverses que nous avons observées (surtout chez les femmes) ont toujours cédé facilement à l'arrêt temporaire de la médication.

Notre impression d'ensemble confirme donc celle de beaucoup d'auteurs: sans ajouter de risques importants et sans imposer au malade de trop lourdes servitudes, la thérapeutique anticoagulante doit être largement utilisée dans cette maladie coronarienne qui grève si lourdement la vie de nombreux individus, étant donné l'impossibilité où nous sommes encore de pouvoir agir efficacement sur le facteur dégénératif d'athérosclérose coronarienne.

1. *Cahen, P., Legaspi, B., Fernandez Caminero, J.,* et *Méndez, L.* Arch. Inst. Cardiol. Méx. 21, 131 (1951). – 2. *Cahen, P., Ithier, S.,* et *Froment, R.* Arch. Mal. Cœur 46, 446 (1953). – 3. *Favre-Gilly, J.,*
Melho, D., Ithier, S., Coll
Cahen, P., Ithier, S., Bre
A., Cahen, P., Ithier, S.,
6. *Froment, R., Cahen, I*
7. *Lenègre, J.,* et *Beaum*
et *Doerner, A.:* Circulati...
10. *Zajarias, S*, et *Méndez, L.* Arch. Inst. Cardiol. Méx. 19, 305 (1949).

Results

85 patients were observed for a total of 3673 patient months without anticoagulants and had 200 thromboembolic episodes (table 1). During a period of 3552 patient months on anticoagulant therapy, these same patients experienced 32 thromboembolic complications.

Table 1

Thromboembolic episodes in patients given long-term anticoagulant therapy

Number of patients	Not on anticoagulant		On anticoagulant	
	Patient months	Number of episodes	Patient months	Number of episodes
85	3673	200	3552	32

Rheumatic heart disease. There were 29 patients with rheumatic heart disease (table 2). All had mitral valvular disease and 26 were in auricular fibrillation. 25 patients had had more than one thromboembolic complication before commencement of anticoagulant therapy. During a period of 765 patient months dating from the first thromboembolic episode to the beginning of long-term therapy these patients experienced 113 clinically recognizable episodes. Of these, 32 were pulmonary, 44 peripheral, 21 cerebral, 12 visceral, 3 myocardial and there was 1 episode of thrombophlebitis. While on anticoagulant therapy, a period of 1128 patient months, 7 of the 25 patients experienced 18 thromboembolic episodes. 6 of these were pulmonary, 3 peripheral, 5 cerebral and 4 visceral in location.

4 of the 29 patients had single thromboembolic episodes and were maintained on long-term anticoagulant therapy. During the period of 218 patient months on treatment no episodes of thromboembolism were experienced.

Table 2

Thromboembolic episodes in patients with rheumatic heart disease

	Number of patients	Not on anticoagulant		On anticoagulant	
		Patient months	Number of episodes	Patient months	Number of episodes
Two or more episodes before therapy . .	25	765	113	1128	18*
One episode before therapy	4	3	4	218	0

* In 7 patients.

Mrs. A. J. is a 43 year old housewife who has rheumatic heart disease with mitral stenosis and insufficiency, aortic insufficiency and auricular fibrillation.

At the age of 6 years she had chorea, a heart murmur was discovered when she was 13 and at 21, in her first pregnancy, she developed cardiac failure. During the next 20 years she had recurrent episodes of failure and at 41, developed a left hemiparesis and a diagnosis of cerebral embolism was made. The neurological condition improved rapidly and she was given dicumarol for 3 weeks. Seven months after this incident, gross renal infarction occurred and because of these two serious episodes and her persistent signs of failure, she was placed on long term anticoagulant therapy.

She has now had dicumarol, 50 mg per day, for 18 months, is seen at one or two weekly intervals and is well controlled. There have been no further incidents.

A Study of 85 Patients on Long-Term Anticoagulant Therapy for One Year or More

W. T. Foley, I. S. Wright, Ellen McDevitt, and Cecil Symons

Vascular Section, Department of Medicine, New York Hospital-Cornell Medical Center, New York (U.S A)

The need for continuous administration of anticoagulants became apparent early in the clinical use of these drugs (1 a and b). As a result of experience gained in the treatment of patients with rheumatic heart disease and recurrent embolization, we suggested in 1946 that these patients be maintaine
management of 19 patients with
Fassett (3), *Cosgriff* (4), *Askey* an
have confirmed the favorable im
anticoagulant therapy is being increasingly employed.

This report is a summary of our experience with 85 patients who have been maintained continuously on oral anticoagulants for a minimum of one year. The length of treatment has varied from 1–8 years, averaging three and a half years per patient.

Patients with the following diagnoses were studied in this series. Rheumatic heart disease with embolic episodes, recurrent thrombophlebitis with or without pulmonary emboli and patients with myocardial infarction. Also included were a group of patients with miscellaneous diagnoses who had thromboembolic complications.

In most instances patients were already hospitalized at the time anticoagulant treatment was commenced. Where there was a need for immediate anticoagulant effect, heparin was used with tromexan and/or dicumarol. As soon as the prothrombin complex time reached (*Link-Shapiro* modification [8] of
Oral anticoagulants were continu
complex time had been reported.
hospital usually it was only necessary to determine the prothrombin complex time once a week. As a result the patient needed to see his physician at weekly intervals, when he was examined and careful note made of any untoward reactions. On the basis of the prothrombin complex time determined at this visit, the daily dose for the following week was estimated. In some instances the patient's requirements have remained so constant that the prothrombin complex time could be determined at fortnightly intervals. One patient in this series has been tested monthly for 6 years. However, for ease of administration and safety, we advocate that the weekly interval be maintained.

A prothrombin complex time between 25 and 35 seconds (with a normal range of 13 to 16 seconds) was regarded as a safe therapeutic level for patients on long-term therapy.

Dosage varies from patient to patient but remains fairly constant for any given patient. However, certain disturbances in physiologic balance may alter the response to the anticoagulant drug. Upper respiratory infection, diarrhea from any cause, low food intake and alcoholic excess reduces dicumarol requirements, as shown by prolongation of the prothrombin time and occasionally by minor hemorrhagic manifestations.

73 patients were maintained on dicumarol and the daily dose varied from 25–100 mg with an approximate average of 50 mg. 10 patients had tromexan, the daily dose being from 300–750 mg with an approximate average dose of 600 mg. One patient was given cyclocumarin and another phenylindanedione.

Results

85 patients were observed for a total of 3673 patient months without anticoagulants and had 290 thromboembolic episodes (table 1). During a period of 3552 patient months on anticoagulant therapy, these same patients experienced 32 thromboembolic complications.

Table 1

Thromboembolic episodes in patients given long-term anticoagulant therapy

Number of patients	Not on anticoagulant		On anticoagulant	
	Patient months	Number of episodes	Patient months	Number of episodes
85	3673	290	3552	32

Rheumatic heart disease. There were 29 patients with rheumatic heart disease (table 2). All had mitral valvular disease and 26 were in auricular fibrillation. 25 patients had had more than one thromboembolic complication before commencement of anticoagulant therapy. During a period of 765 patient months dating from the first thromboembolic episode to the beginning of long-term therapy these patients experienced 113 clinically recognizable episodes Of these, 32 were pulmonary, 44 peripheral, 21 cerebral, 12 visceral, 3 myocardial and there was 1 episode of thrombophlebitis While on anticoagulant therapy, a period of 1128 patient months, 7 of the 25 patients experienced 18 thromboembolic episodes. 6 of these were pulmonary, 3 peripheral, 5 cerebral and 4 visceral in location

4 of the 29 patients had single thromboembolic episodes and were maintained on long-term *anticoagulant therapy. During the period of 218 patient months on treatment no* episodes of thromboembolism were experienced.

Table 2

Thromboembolic episodes in patients with rheumatic heart disease

	Number of patients	Not on anticoagulant		On anticoagulant	
		Patient months	Number of episodes	Patient months	Number of episodes
Two or more episodes before therapy . .	25	765	113	1128	18*
One episode before therapy	4	3	4	218	0

* In 7 patients

tic heart disease with mitral stenosis and

was discovered when she was 13 and at 21

Thrombophlebitis. 24 patients who had had recurrent thrombophlebitis during a period of 2207 patient months, experienced a total of 92 thromboembolic episodes (table 3). 63 of these were repeated attacks of thrombophlebitis and there were 20 pulmonary emboli. Of the remaining 9, 3 were peripheral arterial thrombi or emboli, 2 cerebral thrombi or emboli and there were 4 episodes of myocardial infarction. On anticoagulant therapy, over a period lasting 896 months, 7 of the 24 patients each had one episode of thrombophlebitis. There were no other complications. The following case report is representative of this group.

Table 3
Thromboembolic episodes in patients with recurrent thrombophlebitis

Number of patients	Not on anticoagulant		On anticoagulant	
	Patient months	Number of episodes	Patient months	Number of episodes
24	2207	92*	896	7**

* Includes 63 thrombophlebitis and 20 pulmonary emboli.
** Thrombophlebitis (in 7 patients).

Mr. V. J., a 50 year old postal clerk, developed a right saphenous thrombophlebitis 7 years ago, 3 months after a right herniorrhaphy.

After six weeks bed rest he returned to work and wore an elastic stocking until 1948, when he had a recurrence of thrombophlebitis in the same leg. In 1949, he had two episodes involving the same extremity. In 1950, he experienced a fourth attack of thrombophlebitis accompanied by chest pain and

and his prothrombin time is well controlled on 50 mg of dicumarol per day.

Myocardial infarction. Two groups of patients with myocardial infarction were studied (table 4). In the first group 11 patients who had had two or more episodes of infarction were observed for 587 patient months without anticoagulant therapy. During this time they had 49 thromboembolic episodes, 30 of which were myocardial infarctions, 10 were pulmonary emboli, 2 peripheral, 2 cerebral, 4 visceral emboli and there was 1 episode of thrombophlebitis. There were 3 thromboembolic episodes in the subsequent period of 393 patient months under therapy.

Table 4
Thromboembolic episodes in patients with myocardial infarction

	Number of patients	Not on anticoagulant		On anticoagulant	
		Patient months	Number of episodes	Patient months	Number of episodes
Two or more episodes before therapy	11	587	49*	393	3
One episode before therapy	12	41	12	534	1 (?)

* Includes 30 myocardial infarcts and 10 pulmonary emboli.

In the second group, 12 patients who had experienced single myocardial infarctions were treated by anticoagulants for 55¼ months during which period there was one questionable thromboembolic episode.

Mr. R. M., a business executive, had a myocardial infarction 8 years ago. He survived this attack and two further infarctions during the next four years. After this third episode it was considered

the prothrombin time was within therapeutic range. Investigation revealed a renal calculus which he later passed spontaneously, whilst the prothrombin time was kept at a lower therapeutic level. On a second occasion, hematuria occurred when the prothrombin time was unduly elevated. A blood transfusion and intravenous vitamin K, however, quickly restored the prothrombin time to a safe level. Three months ago, because of a genitourinary complaint, he discontinued dicumarol and the prothrombin time became normal. Shortly after, he developed substernal pain and died a few hours later.

clerotic
atients
. While
on therapy for 363 months, they experienced only 3 episodes.

Table 5

Thromboembolic episodes in patients with miscellaneous diagnoses

Number of patients	Not on anticoagulant		On anticoagulant	
	Patient months	Number of episodes	Patient months	Number of episodes
9*	72	20	363	3

* 5 arteriosclerotic diseases, 2 congenital heart diseases, 1 polycythemia vera and 1 multiple arterial emboli

prothrombin time had fallen to a safe level It is interesting to note, however, that in 7 patients hemorrhage occurred when the prothrombin time was within the therapeutic

On one occasion, when hemorrhage occurred, fresh whole blood transfusion was given, but with the advent of K_1, *blood transfusion is probably unnecessary, except to combat bloodloss.*

In patients who were on anticoagulants, there were very few instances of trauma causing local hemorrhage, but in one patient, having intramuscular mercurial diuretics, a hematoma occurred.

Table 6
Prothrombin times (seconds) related to hemorrhagic complications

	Under 25	26–40	Over 40	Unknown
Cerebral	1			
Ecchymosis	3	2	4	4
Epistaxis			1	
Hematuria		3	3	2
Hemoptysis			1	
Melena				1
Rectal		1		
Vaginal	2	1		2
Total	6	7	9	9

Present status. The present status of the 85 patients studied is shown (table 7). Of these, 53 are still on therapy, 14 have discontinued treatment for various reasons and 18 patients have died. 15 of these 18 patients were on anticoagulants at the time of death. The cause of death was determined clinically in 12 instances and confirmed by autopsy in 5.

Table 7
Present status of 85 patients given long-term anticoagulant therapy

Diagnosis	Anticoagulant continued	Anticoagulant discontinued	Death
Rheumatic heart disease	19	4	6*
Thrombophlebitis	14	9	1
Myocardial infarction	14	1	8*
Miscellaneous . .	6	0	3*
Total patients	53	14	18

* 1 patient in group not on drug at time of death.

Cause of death In the group with rheumatic heart disease, 6 patients have died, 1 from cerebral embolism, 1 from pulmonary embolism, 3 from congestive failure, and 1 from a cerebral hemorrhage. The last complication occurred when a patient was treated in a hos-

Table 8
Cause of death in 18 patients on long-term anticoagulant therapy

Diagnosis				Cause of death
Rheumatic heart disease	Thrombophlebitis	Myocardial infarction	Miscellaneous	
1	–	–	–	Cerebral embolism
1	–	–	–	Cerebral hemorrhage
–	–	1	–	Ventricular tachycardia
3	1	3	–	Congestive heart failure
1*	–	–	–	Pulmonary embolism
–	–	–	1	Fractured hip
–	–	4*	2*	Undetermined

* 1 patient not on drug at time of death.

pital with depot-heparin only, without clotting time control and at autopsy it was found that hemorrhage had occurred into a cerebral infarct. This was not on our service and we were not called in consultation until shortly before death.

In the group with thrombophlebitis, 1 patient has died from congestive heart failure. 8 patients have died in the myocardial infarction group. 4 of the 8 patients of this group died from undetermined causes, 3 from congestive failure and one from ventricular tachycardia.

Discussion and conclusion

There is marked decrease in the number of thromboembolic episodes in patients with rheumatic heart disease or recurrent thrombophlebitis during anticoagulant therapy. It appears reasonable to assume that while on anticoagulants, the frequency of clot formation in the auricle or the vein is decreased, so reducing the number of embolic accidents.

In assessing the results of therapy in patients who have had myocardial infarction it is necessary to study the natural history of this condition. Patients who have experienced episodes of infarction may live many years without specific treatment (*Cole* et al. [10]). Also, the condition of myocardial infarction itself does not necessarily presuppose actual thrombosis, within a coronary artery. This occurs in approximately 72% of the cases. The risk from mural thrombi is nevertheless present whenever the infarction results in damage to the intima. The differential cannot be made with certainty during life. However, long-term anticoagulants are indicated where recurrent infarction has taken place, where episodes of failure are prominent, and where embolic accidents have occurred. Lastly, long-term anticoagulants have been used in certain instances in the hope that under protection of therapy which may present or defer future infarctions collateral circulation in the myocardium may continue to develop after damage to the heart muscle

1. *Wright, I. S* Trans. Stud. Coll. Phys Philad 4, 15 (1947), b) *Wright, I. S*, and *Foley, W. T.* Amer. J Med. 3, 718 (1947) – 2. *Foley, W T.*, and *Wright, I S.* Amer J. med. Sci. 217, 136 (1949). – 3. *Nichols, E. S*, and *Fassett, D W* Sth. med. J (Bgham, Ala) 610, 631 (1947). – 4 *Cosgriff, S. W.* J. Amer med. Ass. 143, 870 (1950) – 5. *Askey, J M*, and *Cherry, C B* J. Amer med Ass. 144, 97 (1950) – 6. *Bay, E. M.*, *Wright, R. A*, *Jones, R I*, *Page, R E*, and *Seide, M* Circulation (N. Y) 9, 741 (1954). – 7. *Tulloch, J.*, and *Wright, I S* Circulation (N Y) 9, 823 (1954) – 8 *Shapiro, S* Exp Med. Surg. 2, 103 (1944); *Brambel, C E.* Arch. Surg (Chicago) 50, 137 (1945) – 9 *Quick, A. J.* Hemorrhagic Diseases and Physiology of Hemostasis Charles C Thomas, Springfield, Ill. 1952, p. 312. – 10 *Cole, D R.*, *Singian, E B.*, and *Katz, L N* Circulation (N Y) 9, 321 (1954).

Summary. 1. 85 patients with diseases characterized by thromboembolic episodes were placed on long-term anticoagulant therapy from periods of 1–8 years—a total of 3552 patient months.

2. Patients with the following diagnoses were treated rheumatic heart disease, recurrent thrombophlebitis, myocardial infarction and certain diseases with miscellaneous diagnoses.

3 31 hemorrhagic episodes occurred, the majority of which were mild. One patient died following a cerebral hemorrhage

[illegible] a marked reduction in the [illegible] ients who had 290 thrombo- [illegible] 32 such episodes during the 3552 months of therapy

Zusammenfassung. 1. 85 Patienten, bei denen thromboembolische Zwischenfalle auftraten, wurden einer langdauernden antikoagulierenden Therapie unterworfen (wahrend 1–8 Jahren). Gesamtdauer fur die 85 Patienten 3552 Monate

2. Die fur diese Therapie ausgewahlten Patienten litten an folgenden Krankheiten: rheumatische Herzaffektion, rekurrente Thrombophlebitis, Myokardinfarkt und einige mit anderer Diagnose.

3. Es wurden dabei 31 Blutungszwischenfälle, meist leichten Charakters, beobachtet. Ein Patient starb an einer Hirnblutung.

4. Wahrend der antikoagulierenden Therapie war ein bemerkenswerter Ruckgang der Thromboembolien zu verzeichnen. Ohne Behandlung traten bei den 85 Patienten wahrend 3672 Monaten total 290 thromboembolische Zwischenfälle auf, während der Behandlung mit Antikoagulantien der gleichen Patienten von 3552 Monaten nur noch 32.

Résumé. 1. 85 patients présentant des complications thromboemboliques furent soumis à une thérapie anticoagulante prolongée (1–8 ans). Durée totale pour les 85 malades: 3552 mois.

2. Cas traités· cardiopathie rhumatismale, thrombophlébite récidivante, infarctus du myocarde et autres cas présentant différentes affections.

3. A part un cas mortel d'hémorragie cérébrale, il y eut 30 incidents hémorragiques tous bénins.

4. Au cours du traitement anticoagulant le nombre des thromboembolies diminua nettement. Sans anticoagulant les 85 malades eurent au cours de 3672 mois 290 accidents thromboemboliques alors que pendant le traitement anticoagulant il n'y eut chez les mêmes malades que 32 accidents au cours de 3552 mois.

Discussion

coronary artery. In about half of all cases of coronary arteriosclerosis, death is due to coronary insufficiency or occlusion without thrombosis How does anticoagulant therapy alter the course of such cases?

Subintimal Hemorrhage in Coronary Arteries in Cases Treated with Anticoagulants

K. Biss

DeKalb Clinic, DeKalb (Illinois, U.S A)

Excellent results with anticoagulants in the treatment of acute coronary artery occlusion have lead to the widespread use of such drugs during the last fifteen years (1, 2, 3). Anticoagulants are used both to forestall proximal propagation of an existing thrombus and to prevent additional thromboembolic complications. In the last ten years anticoagulants have been used in ambulatory patients to prevent thrombosis within the lumen of an arteriosclerotic coronary artery (3, 4, 5, 6, 7).

To evaluate the effect of anticoagulants at the site of an occluding coronary artery one should first examine what takes place within the wall of a diseased coronary artery which

is in the process of narrowing to the point of occlusion. There seems to be some difference of opinion as to what causes atheromatosis and what happens after atheromatosis of the intima has developed (8, 9, 10, 11, 12)

It is the second phase I would like to discuss and illustrate with two personal observations.

Small thin-walled capillaries arise from the vasa vasorum, and smaller ones about 10 μ in diameter proliferate from the endothelium of the lumen surrounding the atheroma within the intima. Degeneration of the atheroma and high intracapillary pressure frequently cause rupture of these fine capillaries, resulting in intimal and subintimal hemorrhages. These hemorrhages may form a hematoma which bulges the lumen and thus may either narrow or actually occlude it without disruption of the endothelium. In other cases the hematoma within the intima may cause necrosis of the endothelium, followed by secondary thrombus formation. Finally, in the majority of all cases, intimal hemorrhage may lead to fracture of an atheromatous plaque which may occlude the coronary artery without thrombus formation, or secondary thrombosis may occur at the site of disruption of the endothelium. *Leary*, *Paterson*, *Wartman*, *Winternitz*, *Horn*, *Nelson*, and others (13, 14, 15, 16, 17) using special techniques of serial sections carried out careful studies of coronary arteries at the site of occlusion and have observed intimal and subintimal hemorrhage as the precipitating factor in more than half of all cases I would like to illustrate this with a table published by *Wartman* (19) who collected, in 1949, 365 autopsied cases, his own and others from the literature, which were studied to determine the mechanism of coronary artery occlusion. These were unselected cases studied before the use of anticoagulant, except for 5 patients of *Wartman's* who received anticoagulants of which four showed significant intimal hemorrhages.

In 9% of all cases an expanding hematoma within the intima was the cause of complete occlusion of a coronary artery without thrombus formation. In 43% a subintimal or intimal hemorrhage was responsible for rupture of the endothelium followed by thrombosis. In a total of 62% hemorrhage within the intima was the precipitating factor of coronary occlusion.

In September 1953, *Papacharalampous* and *Zollinger* of Switzerland (18) published 126 autopsied cases of occlusive coronary artery disease. They used similar technique of serial sections at the site of the occluding coronary artery. In

11.1% of all cases, occlusion was caused by an expanding hematoma within the wall of the arteriosclerotic coronary artery In

16.7% a hematoma within the wall of the artery caused necrosis of the endothelium followed by secondary thrombus formation In

25 8% arteriosclerotic occlusion occurred without thrombus formation. In

37 7% arteriosclerotic stenosis was found with thrombosis within the lumen, and in

5 5% to be occluded by a thrombus.

wall and in 40% the coronary artery

In contrast to this study, *Wright* (2) in his report of the Committee on Anticoagulants of the American Heart Association states that of 90 autopsied hearts only 3% of the infarctions were due to intimal hemorrhage *French* and *Dock* (20) in their examination of 80 hearts of soldiers who died of coronary artery disease found in 6% intimal hemorrhages, and *Yater* et al. (21) in their study of 450 hearts of cases who died from coronary artery disease noted 12% intimal and subintimal hemorrhages.

The difference of percentages of intimal hemorrhages in the two groups may well be explained by *Yater's* statement that had serial sections of the vessels been studied, more cases of such hemorrhage might have been found. In his reported large series he found a high

Table 1
Incidence of intimal hemorrhage in autopsied cases of coronary artery occlusion
(*Wartman, W. B* Proc. Inst. Med. Chicago **17**, 346 [1949])

Author	Number of occlusions	Hematoma	Ruptured hematoma plus thrombosis	Total with significant hemorrhage
Wartmann, W. B., 1938	41	6 (15%)	14 (34%)	20 (49%)
Horn and Finkelstine, 1940	172	13 (8%)	64 (37%)	100 (59%)
Paterson, C C, 1941	58	8 (13%)	29 (50%)	52 (89%)
Nelson, M. G, 1941	17	2 (12%)	9 (53%)	11 (65%)
Wartman, W. B, 1949	77	5 (7%)	20 (26%)	45 (58%)
Total	365	34 (9%)	136 (43%)	228 (62%)

incidence of death from coronary insufficiency without thrombosis. The cases reported by *Wright* (2) showed in 25% of all the cases the infarction was due to coronary insufficiency If the technique of serial sections would have been used in these cases, some of the narrowing and occlusions reported without interlumen thrombosis might have been due to intimal or subintimal hemorrhage

Two cases are presented to point out this possible complication:

A 59 year old female patient with typical symptoms and electrocardiographic evidence of recent myocardial infarction was treated initially with heparin and later maintained on dicumarol with a prothrombin time between 31 and 43 seconds (Quick method control 14–16 seconds). On the seventeenth day of her illness she experienced another attack of severe chest pain and expired Autopsy revealed

artery occlusion.

Conclusion It has been pointed out by some authors (19, 22) that anticoagulants could possibly increase the incidence of intimal or subintimal hemorrhages which seem to play such a significant role in the occluding process Further studies on a larger scale of the site of coronary occlusion by serial sections in cases treated with anticoagulants will be necessary to determine the frequency and significance of this complication.

1. *Wright* et al. Amer. Heart J 36, 801 (1948) – 2. *Wright, I. S., Beck, D F*, and *Maple, C. D.* Lancet 1954/I, 92. – 3. *Stephens, Ch A* Circulation (N.Y.) 9, 682 (1954) – 4. *Nichol, E.*, and *Borg, J.*: Circulation (N.Y) 1, 1097 (1950). – 5 *Bay, E B , Wright, A R., Jones, R J , Page, R. J*, and *Seide, M.*. Circulation (N.Y) 9, 741 (1954). – 6. *Wright, I S.*, et al.· Circulation (N.Y.) 9, 741 (1954). – 7. *Tulloch, J.*, and *Wright, I S* Circulation (N.Y.) 9, 823 (1954). – 8 *Leary, T* Amer. Heart J 10, 328 (1935).
Thomas, and *Le*
11. *Gregg, D. E.*.
son, J. C.: Arch. Path. (Chicago) 22,
(1938). – 14. *Wartman, W. B.* Ame
Amer. Heart J. 19, 665 (1940) – 16.
M. G.· J. Path. Bact. 53, 105 (1941).
Wschr. 83, 859 (1953). – 19. *Wartma*
A. J., and *Dock, W* · J. Amer. med. Ass. 124, 1233 (1944) – 21. *Yater, W. M.*, et al.: Amer Heart J.
36, 334, 481, 683 (1948). – 22. *Biss, K.* Trans Amer. Coll. Cardiol. 1, 120 (1951).

Summary. Excellent results with anticoagulants in the treatment of acute coronary occlusion in the prevention of thromboembolic complications have lead to the widespread use of such drugs. Anticoagulants are also used for the treatment of chronic coronary artery thrombosis

Pathologists who have made studies of coronary arteries by serial sections at the site of occlusion have observed that in more than half of the cases the occlusion of a coronary artery was initiated by capillary hemorrhage within the diseased intima. Degeneration of the atheroma and high intracapillary blood pressure causes rupture of the intimal capillaries resulting in subintimal and intimal hemorrhages. A hematoma forms within the intima bulging the endothelium, which may cause obstruction of the coronary lumen. Subintimal hemorrhage may rupture an arteriosclerotic plaque which may occlude the coronary artery, or a thrombus may form at the site of rupture causing occlusion of the lumen.

Cases of acute and chronic occlusive coronary artery disease are presented, which were treated with anticoagulants. The coronary arteries showed fresh superimposed extensive intimal and subintimal hemorrhages at the site of occlusion. Further histo-pathological studies by the serial section technique on a larger scale will be necessary to determine the frequency of this complication.

Zusammenfassung. Der Gebrauch von Antikoagulantien in der Behandlung des akuten Coronarverschlusses zur Verhütung thromboembolischer Komplikationen hat ausgezeichnete Resultate ergeben. Gerinnungshemmende Präparate werden nun auch zur Behandlung von chronischer Coronarsklerose verwendet in der Absicht, die Thrombose der erkrankten Coronararterie zu verhüten

Pathologen, welche die Coronararterien an der Stelle des Verschlusses mit Serienschnitten untersuchten, fanden in über der Hälfte aller Fälle, daß der Verschlußmechanismus mit Kapillarblutungen innerhalb der sklerosen Intima begann Atheromatöse Degenerationsherde und hoher Blutdruck zerstören die dünnwandigen Kapillaren der Subintima und verursachen in der Intima und Subintima Blutungen Ein Hämatom bildet sich innerhalb der Intima und wölbt das Endothel gegen das Lumen, verengt oder verschließt es. Subintimale Blutung in einem atheromatösen Degenerationsherd kann das Endothel lädieren, und die Kalkplatte kann durch das Endothel durchbrechen und das Lumen der Coronararterie verschließen, oder eine sekundäre Thrombose bildet sich an der Einbruchstelle und führt zum Verschluß der Coronararterie

Fälle von akutem und chronischem Coronarverschluß werden gezeigt, welche mit Antikoagulantien behandelt wurden Massive frische Blutungen in die Subintima waren die Ursache des Verschlußmechanismus Die Frage, inwieweit die Antikoagulantien für die Blutungen in die Subintima der sklerotischen Coronargefäße verantwortlich sind, kann nur mit weiteren histopathologischen Serienuntersuchungen beantwortet werden.

Résumé. Les excellents résultats obtenus par les anticoagulants dans le traitement d'une occlusion coronaire au cours de complications thromboemboliques ont répandu l'usage de ces médicaments. On emploie aussi les anticoagulants dans le traitement de la sclérose coronaire afin d'empêcher ou de modifier la thrombose des artères coronaires

Par des coupes en série les pathologistes purent établir que dans plus de la moitié des cas, l'occlusion de l'artère coronaire avait pour cause une hémorragie capillaire dans l'intima sclérosée. La dégénérescence de l'athérome et la tension intercapillaire élevée provoquent la rupture des capillaires de l'intima, d'où hémorragie. Un hématome se forme ainsi dans l'intima qui repousse l'endothèle et qui peut provoquer une obstruction de l'artère coronaire. L'hémorragie sous-intimale peut occasionner une rupture d'une plaque artério-

Table 1
Incidence of intimal hemorrhage in autopsied cases of coronary artery occlusion
(*Wartman, W. B. Proc. Inst. Med. Chicago* 17, 346 [1949])

Author	Number of occlusions	Hematoma	Ruptured hematoma plus thrombosis	Total with significant hemorrhage
Wartmann, W. B., 1938 . .	41	6 (15%)	14 (34%)	20 (49%)
Horn and Finkelstine, 1940 .	172	13 (8%)	64 (37%)	100 (59%)
Paterson, C. C., 1941 . . .	58	8 (13%)	29 (50%)	52 (89%)
Nelson, M. G., 1941 . .	17	2 (12%)	9 (53%)	11 (65%)
Wartman, W. B., 1949 . .	77	5 (7%)	20 (26%)	45 (58%)
Total	365	34 (9%)	136 (43%)	228 (62%)

incidence of death from coronary insufficiency without thrombosis. The cases reported by *Wright* (2) showed in 25% of all the cases the infarction was due to coronary insufficiency If the technique of serial sections would have been used in these cases, some of the narrowing and occlusions reported without interlumen thrombosis might have been due to intimal or subintimal hemorrhage

Two cases are presented to point out this possible complication:

day of her illness she experienced another attack of severe chest pain and expired. Autopsy revealed an anterior wall myocardial infarct The anterior descending branch of the left coronary artery was occluded 1¼ cm below the circumflex branch by an arteriosclerotic plaque without a thrombus. At

artery occlusion.

Conclusion. It has been pointed out by some authors (19, 22) that anticoagulants could

to determine the frequency and significance of this complication

1. *Wright* et al.: Amer. Heart J. 36, 801 (1948) – 2. *Wright, I. S., Beck, D F.*, and *Maple, C. D.* Lancet 1954/I, 92. – 3. *Stephens, Ch. A* Circulation (N.Y.) 9, 682 (1954). – 4. *Nichol, E.*, and *Borg, J.*: Circulation (N.Y.) 1, 1097 (1950) – 5. *Bay, E. B*, *Wright, A. R., Jones, R J*, *Page, R J.*, and *Seide, M.*: Circulation (N Y.) 9, 741 (1954). – 6. *Wright, I S.*, et al.: Circulation (N.Y.) 9, 741 (1954). – 7. *Tulloch, J.*, and *Wright, I. S.* Circulation (N Y) 9, 823 (1954). – 8. *Leary, T* Amer. Heart J 10, 328 (1935). – 9. *Leary, T* Arch Path (Chicago) 32, 507 (1941). – 10. *Winternitz, M C. R. M.*, *Thomas*, and *LeC*
11. *Gregg, D. E.*,
son, J. C.. Arch.
(1938) – 14. *Wa*
Amer. Heart J. 1
M. G. J. Path. B
Wschr. 83, 859 (1
A. J., and *Dock, W.* J. Amer. med. Ass 124, 1233 (1944) – 21. *Yater, W. M.*, et al . Amer. Heart J. 36, 334, 481, 683 (1948). – 22. *Biss, K.*. Trans Amer. Coll. Cardiol. 1, 120 (1951).

Summary. Excellent results with anticoagulants in the treatment of acute coronary occlusion in the prevention of thromboembolic complications have lead to the widespread use of such drugs. Anticoagulants are also used for the treatment of chronic coronary artery thrombosis.

Pathologists who have made studies of coronary arteries by serial sections at the site of occlusion have observed that in more than half of the cases the occlusion of a coronary artery was initiated by capillary hemorrhage within the diseased intima. Degeneration of the atheroma and high intracapillary blood pressure causes rupture of the intimal capillaries resulting in subintimal and intimal hemorrhages. A hematoma forms within the intima bulging the endothelium, which may cause obstruction of the coronary lumen. Subintimal hemorrhage may rupture an arteriosclerotic plaque which may occlude the coronary artery, or a thrombus may form at the site of rupture causing occlusion of the lumen.

Cases of acute and chronic occlusive coronary artery disease are presented, which were treated with anticoagulants The coronary arteries showed fresh superimposed extensive intimal and subintimal hemorrhages at the site of occlusion. Further histo-pathological studies by the serial section technique on a larger scale will be necessary to determine the frequency of this complication

Zusammenfassung. Der Gebrauch von Antikoagulantien in der Behandlung des akuten Coronarverschlusses zur Verhutung thromboembolischer Komplikationen hat ausgezeichnete Resultate ergeben. Gerinnungshemmende Praparate werden nun auch zur Behandlung von chronischer Coronarsklerose verwendet in der Absicht, die Thrombose der erkrankten Coronararterie zu verhuten.

Pathologen, welche die Coronararterien an der Stelle des Verschlusses mit Serienschnitten untersuchten, fanden in uber der Hälfte aller Fälle, daß der Verschlußmechanismus mit Kapillarblutungen innerhalb der sklerosen Intima begann. Atheromatose Degenerationsherde und hoher Blutdruck zerstoren die dunnwandigen Kapillaren der Subintima und verursachen in der Intima und Subintima Blutungen. Ein Hämatom bildet sich innerhalb der Intima und wölbt das Endothel gegen das Lumen, verengt oder verschließt es. Subintimale Blutung in einem atheromatosen Degenerationsherd kann das Endothel lädieren, und die Kalkplatte kann durch das Endothel durchbrechen und das Lumen der Coronararterie verschließen, oder eine sekundäre Thrombose bildet sich an der Einbruchstelle und fuhrt zum Verschluß der Coronararterie

Fälle von akutem und chronischem Coronarverschluß werden gezeigt, welche mit Antikoagulantien behandelt wurden Massive frische Blutungen in die Subintima waren die Ursache des Verschlußmechanismus Die Frage, inwieweit die Antikoagulantien fur die Blutungen in die Subintima der sklerotischen Coronargefaße verantwortlich sind, kann nur mit *weiteren histopathologischen Serienuntersuchungen beantwortet werden.*

Résumé. Les excellents résultats obtenus par les anticoagulants dans le traitement d'une occlusion coronaire au cours de complications thromboemboliques ont répandu l'usage de ces médicaments. On emploie aussi les anticoagulants dans le traitement de la sclérose coronaire afin d'empêcher ou de modifier la thrombose des artères coronaires.

Par des coupes en série, les pathologistes purent établir que dans plus de la moitié des cas, l'occlusion de l'artère coronaire avait pour cause une hémorragie capillaire dans l'intima sclérosée. La dégénérescence de l'athérome et la tension intercapillaire élevée provoquent la rupture des capillaires de l'intima, d'où hémorragie Un hématome se forme ainsi dans l'intima qui repousse l'endothèle et qui peut provoquer une obstruction de l'artère coronaire. L'hémorragie sous-intimale peut occasionner une rupture d'une plaque artério-

sclérotique, d'où occlusion de l'artère coronaire avec formation éventuelle d'une thrombose à l'endroit de la rupture.

Présentation des cas de maladie coronaire occlusive aigue et chronique traités aux anticoagulants. Les artères coronaires à l'endroit de l'occlusion ont montré de nouvelles hémorragies intimales et sous-intimales étendues.

La fréquence de cette complication ne pourra être établie que par l'étude d'un plus grand nombre de cas

Long-Term Anticoagulant Therapy in Cardiovascular Disorders with Phenylindanedione[1]

J. Dedichen

Medisinsk Poliklinik, Rikshospitalet, Oslo (Norway) – Director: Prof. P. A. Owren

This report is based on a material of 92 patients treated for a period of 6 months or more. The material has been divided into two main groups, the first group consists of patients with angina pectoris with or without previous cardiac infarction. The second group consists of patients with obliterative arteriosclerosis of the peripheral arteries.

Table 1 A shows the result of treatment of 32 patients who had experienced one or more cardiac infarctions prior to anticoagulant therapy. In this group 3 deaths occurred, and 1 got a new infarction. 20 were symptomatically improved. The symptoms of angina pectoris are very difficult to evaluate. The results, therefore, are registered *after 6 months* of treatment, to make spontaneous fluctuations less important. The patients are all instructed to take some form of exercise, preferably walking.

Table 1
Angina pectoris

A. Infarction prior to therapy.—31 patients. Total period of treatment. 54 years

Duration of treatment	Worse	Unchanged	Better	Much better	Dead
½–1 year		1		2	
1–4 years	1	6	10	8	3
Total	1	7	10	10	3

B. Without previous infarction.—29 patients. Total period of treatment: 47 years

Duration of treatment	Worse	Unchanged	Better	Much better	Dead
½–1 year		7	2	2	3
1–4 years	1	5	4	6	1
Total	1	12	6	8	4

[1] The preparation used in this report is brought on the marked by A/S Nyegaard & Co. under the name Trombantin.

Table 1 B shows the result of treatment in the group of angina without previous infarction. 4 deaths occurred. 12 improved. The result is not as good as that in the first group. The explanation may be due to the fact that the duration of illness prior to therapy is shorter in the first group.

Table 2
Angina pectoris

Symptoms after more than 6 months of treatment	Total duration of symptoms prior to therapy
Worse or unchanged: 28 patients	142 years
Better or much better 32 patients	70 years

Analysis of the cause of death in the patients with angina gives the following results: 4 patients died suddenly. The P-P-value[1] of two of these were not within optimal values when death occurred. One patient with severe hypercholesterolemia did not respond to treatment. He got a new infarction and died of cardiac rupture after 18 months of treatment. One patient who had had four previous infarctions died of heart failure. One patient committed suicide.

In the group with obliterative arteriosclerosis of the lower extremities four deaths occurred. One died of bleeding from malignant tumor of the brain. One died of cardiac infarction four days after cessation of treatment because of bleeding from a peptic ulcer. One died of a cerebral accident. The fourth patient died of unknown cause. The symptomatic response in this group of patients is also encouraging. 20 of the 32 patients treated have improved with regard to tolerance of exercise. No correlation between results and duration of symptoms prior to therapy has been found in this group.

Table 3
Arteriosclerosis obliterans

Duration of treatment	Unchanged	Better	Much better	Dead
<½ year	1			1
½–1 year	3	2	1	2
1–4 years	4	4	13	1
Total	8	6	14	4

Phenylindanedione is easier to administer than dicumarol. In an earlier report I have shown that the control of long-term treatment is simple, hemorrhagic complications are negligible, and the intervals between controls can be prolonged to 3 or 4 weeks, sometimes even more.

While waiting for the final statistical evidence for the validity of long-term treatment in coronary disease we have to continue our treatment, and while increasing number of anti- [illegible] we have to choose the best suitable agent [illegible] possibility of encountering allergic reactions

[1] After *Owren's* method, and controlled in his laboratory.

to the drug (agranulocytosis included), the possibility of other organic damage (particularly liver disease) and the possibility of encountering complete resistance to the drug.

In my series of 160 patients treated, 3 cases have been seen with hypersensitivity to the drug

An objection which has been mentioned in connection with phenylindanedione treatment is the fact that some people disclose a more or less complete resistance to the drug. In my material of 160 patients not a single case has been encountered. Maximum daily dose has been 250 mg I have previously reported how some patients will show increasing resistance to the drug during treatment. This is found in about $\frac{1}{3}$ of the material One patient showing increasing resistance got 350 mg.

The discrepancy between the reports from abroad and our own results may be due to the preparation. It is not likely that the chemical structure can be changed, but impurities may play a role for the occurrence of allergic reactions, and *Weiner* has recently told us how the hardness of the tablet may be of importance for its resorption

The possibility of allergic reactions should be considered in allergic patients.

Liver function tests have been carried out in 60 of the patients after 6 months of treatment Only three have shown slight sign of liver damage. 8 rabbits have been on constant phenylindanedione treatment for a period of up to one year. Slight liver damage was found, but only in the animals simultaneously treated with cholesterol, which is known to give liver damage (fatty infiltration)

Summary. Phenylindanedione has been found to be a very reliable and suitable drug for long-term treatment in obliterative arterial disease The symptomatic improvement observed encourages us to continue such treatment. Hypersensitivity to the drug may occur, but is infrequent. Complete resistance has not been observed.

Zusammenfassung. Phenylindandion erwies sich fur die Dauerbehandlung kardiovasculärer Erkrankungen als sehr zuverlassiges und nützliches Mittel. Die beobachtete symptomatische Besserung ermutigt den Verfasser, diese Behandlungsart weiterzufuhren. Überempfindlichkeit tritt nur in seltenen Fällen auf. Vollkommene Resistenz wurde nie beobachtet.

Résumé. On a constaté que le phénylindanedione a une action efficace et utile lors du traitement anticoagulant prolongé des maladies cardiovasculaires. L'amélioration symptomatologique observée a incité l'auteur à poursuivre ce genre de traitement. Une hypersensibilité peut se manifester, mais rarement. On n'a jamais observé de cas absolument résistants

Discussion

Nekrosen auf vorwiegend sklerotischer Basis entwickelt hatten.

The Role of Lipoproteins in the Development of Coronary Heart Disease

(Exhibition)

J. W. Gofman

Donner Laboratory, Berkeley, California (U.S.A.) – Director: Prof. J. H. Lawrence

The problem of coronary heart disease may be approached from several directions. It is well-known that the final episode which announces clinically that coronary disease is present in marked proportions is a thrombotic occlusion of a major coronary artery in the majority of cases of clinical coronary heart disease. The problem becomes one of understanding why this critical arterial bed is so susceptible to thrombotic disease and to the other processes which lead to arterial occlusion. Pending an understanding of immediate mechanism which lead to occlusion and also because of its great intrinsic importance in arterial narrowing, the bulk of attention has been directed toward the pathological mosaic which is called atherosclerosis. There is good evidence upon which to base the opinion that were atherosclerosis minimal or non-existent, coronary artery occlusive disease would shrink vastly as a problem of clinical medicine. To be sure, there would still exist occlusive disease related to anatomic peculiarities and to other uncommon processes.

Quantitative studies of the evolution of coronary disease, renewed in terms of the overall process including the development of atherosclerosis *plus* the other events which lead to ultimate clinically evident disease lead to the conclusion that this overall disease is an *accumulative disease*. Whereas such a process as thrombosis may be a relatively short-term affair, its consequences and probably its occurrence are in large measure determined by the extent of this accumulative process. As with many other accumulative processes, coronary

factors. If several time periods exist over which varying rates of accumulation have operated, the total accumulated disease is the sum of the individual products of rate times time, as

of lipoproteins, the adjustment being necessary because certain lipoproteins are more effective in the production of coronary disease than are others. The *time* factor is simply chronological time. The utilization of measured lipoprotein levels in males and females from birth to seventy years of age plus the measured difference in lipoprotein levels between individuals with overt coronary disease and those without overt disease has permitted the construction of tables of prediction of the incidence and mortality rates for coronary heart disease for both sexes at several ages. The excellent agreement, quantitatively, between the

will be of far greater importance than *therapy* of established disease. However at all times there is much to be gained by prevention of *further* accumulation.

b) Predictions of the *probability* of occurrence of coronary heart disease can be made quantitatively from lipoprotein measurements many years in advance of the clinical events

Summary. Coronary heart disease manifests itself by thrombotic occlusion of a major coronary artery. The mechanism which leads to occlusion is poorly understood, and attention is directed toward the pathological mosaic called atherosclerosis.

Quantitative studies including both the development of atherosclerosis and those events leading to ultimate clinical symptoms suggest that the overall disease is one of an accumulative nature. Whereas thrombosis may be relatively a short-term affair, its consequences are largely determined by the extent of this accumulative process, which in turn is the resultant of two factors: a) the rate of accumulation; b) the period of time during which the process

of these two

of the indi-

ional to the

time factor represents simply chronological time. Statistical evaluation of the distribution of these

which incidence and mortality rates for coronary heart disease may be predicted for both sexes.

Zusammenfassung. Der Herzinfarkt entsteht durch thrombotischen Verschluß eines größeren Kranzgefäßes. Der Mechanismus, der zum Verschluß führt, ist noch nicht abgeklärt, und die Aufmerksamkeit wird auf die Vielfalt der Symptome, die man Atherosklerose nennt, gelenkt

Quantitative Untersuchungen, die sowohl die Entwicklung der Atherosklerose als auch jener Geschehnisse, die zu den letzten klinischen Symptomen führen, umfassen, lassen vermuten, daß die Gesamterkrankung durch eine Akkumulation entsteht. Während die Thrombose eine relativ kurzfristige Angelegenheit sein kann, sind deren Auswirkungen weitgehend durch das Ausmaß dieses akkumulativen Prozesses bestimmt, welcher seinerseits wiederum von zwei Faktoren abhangt: a) dem Grad der Akkumulation; b) der Zeitspanne, während welcher sich der Prozeß in bestimmter Geschwindigkeit entwickelt.

Die Entwicklung der Erkrankung ist fur jeden bestimmten Zeitpunkt durch das Produkt dieser beiden Faktoren gegeben, ändert die Geschwindigkeit, so stellt die Gesamterkrankung die Summe der einzelnen Produkte von Geschwindigkeit und Zeit – als Gleichung ersten Grades – dar.

Experimentelle und klinische Ergebnisse zeigen, daß der Faktor Geschwindigkeit von der Konzentration gewisser Lipoproteinklassen im zirkulierenden Blut abhangt, wahrend sich der Zeitfaktor einfach durch die zeitliche Dauer ausdruckt. Statistische Bewertungen der Verteilung dieser gefahrlichen Lipoproteinkonzentrationen von der Geburt bis zum Alter von 70 Jahren, bei normalen Individuen und solchen mit offensichtlicher Coronarerkrankung, geben das Material fur Tabellen, mit welchen Haufigkeit und Mortalitat des Herzinfarktes sich fur beide Geschlechter voraussagen lassen.

Résumé. La maladie coronaire se manifeste par l'occlusion thrombosique d'une artère coronaire principale. Le mécanisme qui aboutit à l'occlusion est mal défini et l'attention se porte surtout sur l'athérosclérose.

Des études quantitatives, englobant le développement de l'athérosclérose et les cas conduisant aux symptômes cliniques définitifs, semblent montrer que l'affection générale est due à une cumulation. Alors que la thrombose peut être un incident de durée relativement courte,

ses conséquences sont surtout déterminées par l'extension de ce processus cumulatif qui est, tour à tour, le résultat de deux facteurs: a) la vitesse d'accumulation; b) la période durant laquelle le processus progresse à une vitesse déterminée.

L'évolution de l'affection dépend de ces deux facteurs.

Des recherches cliniques et expérimentales indiquent que le facteur vitesse est proportionnel à la concentration de certaines catégories de lipoprotéines du sang en circulation, tandis que le facteur temps est représenté par la durée. La statistique, indiquant la distribution de ces concentrations dangereuses des lipoprotéines de la naissance à l'âge de 70 ans, permet de prédire chez des individus normaux ou atteints d'une affection coronarienne manifeste, *l'incidence et le taux de mortalité de la maladie coronarienne pour les deux* sexes.

Essais d'hibernation dans l'infarctus du myocarde

P. Bernal et P Lévy
Hôpital Marie Lannelongue, Paris (France)

Au cours des dernières années, des solutions thérapeutiques nouvelles sont apparues pour presque tous les problèmes que pose successivement l'évolution d'un infarctus du myocarde. Les sels de quinidine et le chlorhydrate de l'amide procaïnique permettent de prévenir ou d'enrayer certaines fibrillations. Les anticoagulants ont réduit à un chiffre minime l'incidence des récidives des embolies pulmonaires, des thromboses veineuses, même si on discute leur action sur le cours même de l'infarctus du myocarde

Mais aux premières heures d'un infarctus du myocarde, le risque est mesuré par l'importance du choc et l'intensité de la douleur, la chute de la tension artérielle, l'accélération du pouls. Dans beaucoup de cas, une dose suffisante de morphine ou l'injection intraveineuse [illegible] ces thérapeu- [illegible] le conduit jus- [illegible] pression artérielle.

On est alors tenté d'inverser son comportement et – au lieu de le stimuler – de mettre au repos le système cardiovasculaire Lorsque celui-ci vient d'être secoué par une oblitération artérielle majeure et que le territoire coronaire s'efforce de s'adapter rapidement à sa brus-

[illegible]

incertain de réduire les besoins oxygénés du myocarde, alors qu'on connaît l'action toxique [illegible]

[illegible] fications électrocardiographiques Mais il s'agit de doses que nous n'avons pas à manier dans l'hibernation Au cours des nombreuses cures de sommeil qui ont été réalisées chez des hibernés artificiels, il n'a guère été signalé d'accidents cardiaques, ni d'altérations élec-

triques. Nous-mêmes avons réalisé 56 cures et examiné tous les électrocardiogrammes pris à l'Hôpital Rothschild pendant une période de 2 ans sans observer la moindre modification. Il s'agit pourtant de vasculaires, de cœurs préaltérés par des hibernations artificielles souvent malignes, de posologies élevées et longtemps prolongées. Par ailleurs, l'usage du froid paraît séduisant, il permettrait d'une part d'accentuer et de potentialiser l'action somnifère des drogues dont des doses moindres suffiraient, d'autre part, pour ralentir le métabolisme et pour permettre une mise au repos du cœur. Cependant l'idée de réfrigérer des malades atteints d'infarctus du myocarde paraît contraire au bon sens clinique On a toujours justement redouté le froid chez des sujets au système vasculaire altéré et, dans un certain nombre de cas, il peut être invoqué comme la cause provocatrice de l'infarctus. Mais il ne faut pas oublier qu'en pareil cas la réfrigération n'est réalisée qu'après injection du mélange hypnogène qui empêche les réactions de défense au refroidissement, plus dangereuses que la réfrigération elle-même

Expérimentalement on sait que le froid peut provoquer, à partir de 30°, une fibrillation auriculaire, à partir de 20° une fibrillation ventriculaire et, plus bas, des arrêts cardiaques

Une réfrigération profonde pourrait être dangereuse pour le cœur, expérimentalement aucun accident sérieux n'est à craindre au-dessus de 30°. A cette température, la fibrillation auriculaire se produit rarement, mais naturellement le cœur infarci et un organisme choqué peuvent être beaucoup plus vulnérables et nous pensons que l'abaissement thermique, si on ose le réaliser en de telles conditions, ne doit certainement pas être poussé au-dessous de 34–32°.

Nous avons entrepris une expérimentation sur l'action du froid sur le cœur aux différents stades d'un refroidissement modéré et prolongé 35° – 33° – 31° en étudiant son influence sur le rythme, les pressions artérielle, veineuse et intracardiaque, l'électrocardiogramme, la sensibilité aux drogues et la coagulation.

Il est trop tôt pour publier des résultats encore incomplets, nous nous contenterons de dire que ces refroidissements limités s'ils sont prudemment conduits et, ce qui est particulièrement difficile, maintenus sans variation brutale et profonde, paraissent sans danger. Tout ceci confirme les conclusions de *Lian* et *Cahn* sur les avantages de l'hibernation dans certains infarctus

Indications

Nous n'avons entrepris l'hibernation que chez les malades qui réalisaient les conditions suivantes 1 Existence d'un choc très intense, résistant depuis plusieurs heures à la thérapeutique habituelle et paraissant impliquer un mauvais pronostic; tension artérielle très basse et ne se relevant pas; pouls imprenable, très rapide et petit. 2. Douleurs très violentes, ne cédant qu'incomplètement et passagèrement à des doses fortes de morphine (de l'ordre de 5 cg par injection). 3 Sujets relativement jeunes, ne présentant pas de sclérose artérielle importante et notamment sans antécédent d'artérite cérébrale.

Technique

On commence le traitement par l'injection du melange dolosal-phenergan-largactil. Si cette injec-
... [illegible] dans un délai de 2 heures l'apaisement de la douleur et une certaine torpeur, on

cet état, il suffit dans cer [illegible]
dans d'autres cas, on y a [illegible]
cuillerées à *soupe* de sirop de [illegible]
cette somnolence de 4 à 5 jours, puis espacé les injections et diminué les doses pour réaliser un réveil
progressif. Dans 2 cas seulement, nous avons associé à ce traitement, à partir de la 12e heure et parce

que nous n'obtenions pas l'endormissement des malades aux doses habituelles, un léger refroidissement par vessies de glace placées sur le cœur, les régions cervicales, axillaires, carotidiennes, poplitées. Dans l'un de ces cas, nous nous sommes contentés de ramener à 39° la température qui était de 38,2° et les applications de froid ont été faites de façon discontinue pendant 5 jours pour maintenir à peu près constamment la température entre 35 et 36°, jusqu'au moment où elle n'a plus de tendance à s'élever au-dessus de 37° (ce qui coïncide avec la disparition de la douleur, l'amélioration du pouls et de la tension artérielle). Dans d'autres cas, nous avons amené la température à 34° et nous l'y avons maintenue jusqu'à l'amélioration du pouls et de la tension. Il faut insister sur la période critique que représente le réchauffement. A ce moment peuvent se produire des crises d'angor et des poussées d'hypercoagulation. Avant de l'entreprendre et pendant sa réalisation progressive, il faut surveiller la coagulation; se préparer à relayer l'hibernation par le traitement anticoagulant. S'il n'y a pas une hypocoagulation marquée au moment du réchauffement (au moins 4 minutes de différence dans le 4e tube à 1 unité d'héparine au test de Soulier), il est plus prudent d'instituer une intraveineuse lente d'héparine toujours exempte de risques en toutes circonstances.

Résultats

En général, après quelques heures de traitement, la douleur diminue et disparaît, l'association de phénergan, nembutal, sodium amytal et largactil permet de réduire très rapidement les doses de morphine – tel patient qui était mal soulagé par 0,20 g de dolosal le premier jour est parfaitement calme avec 0,20 g le second jour, en même temps, il se détend, somnole plutôt qu'il ne s'endort vraiment. Quelques heures plus tard, le pouls se ralentit, tombe aux environs de 100, semble plus plein.

La température se normalise vers le 2e jour, la seule injection des mélanges calmants a une action hypothermisante, même sans réfrigération à la vessie de glace ou à la couverture refroidissante. La tension remonte tardivement et incomplètement. Le réchauffement est souvent marqué par des reprises d'angor.

Les modifications de la coagulation sont les plus intéressantes en général, sans anticoagulants, une hypocoagulation apparaît : elle est plus marquée si on réfrigère, même aussi modestement que nous l'avons fait. L'hibernation doit donc s'accompagner d'un contrôle de la coagulation, mais jamais d'administration systématique des anticoagulants. Par contre, celle-ci s'impose en général au réchauffement et ultérieurement selon les normes habituelles.

Conclusions

Nous avons réalisé l'hibernation dans 7 cas d'infarctus très profondément choqués, après échec des traitements habituels, prolongés de 12 à 18 heures. La plupart du temps, nous nous sommes contentés des mélanges usuels de barbituriques, antihistaminiques, largactil et morphine.

Dans 2 cas, l'échec de la thérapeutique nous a déterminés à essayer – non sans appréhension et avec beaucoup de prudence – une réfrigération légère. Les résultats ont été bons; les 7 malades ont survécu. La plupart du temps une certaine hypocoagulation a été réalisée sans hypocoagulants et une hypothermie quelquefois obtenue sans réfrigération.

Sept cas ne représentent pas une statistique, ni le début d'une statistique; nous ne sommes d'ailleurs pas enclins à entreprendre une statistique qui comporterait l'emploi systématique de cette méthode dans beaucoup de cas. En matière d'infarctus, dont l'évolution est si variable, il faut plusieurs centaines de cas pour qu'un raisonnement numérique soit valable; actuellement, dans les services d'hôpital où ils sont surveillés sérieusement, la majorité des infarctus du myocarde guérissent sans la nécessité de cette méthode qui doit être d'exception.

Nous retenons seulement que nous avons pu appliquer l'hibernation à 7 cas d'infarctus grave sans décès et que le choc a paru céder rapidement à ce traitement.

Résumé. Des essais d'hibernation ont été faits dans 7 cas d'infarctus du myocarde.
Le principe de ces tentatives est de calmer la douleur, réduire le choc, diminuer les besoins métaboliques du myocarde; l'indication a été posée seulement dans des formes graves et où le traitement antichoc habituel ne donnait pas de résultats. L'expérimentation permet-elle de prévoir des avantages et les risques de la réfrigération et des médicaments habituels de l'hibernation (barbituriques, largactil, phénergan, curare, etc.)? Les constatations faites par les auteurs sont discordantes, faites d'ailleurs dans des circonstances très différentes, et ne permettent pas de prévoir les résultats cliniques. On sait qu'une réfrigération poussée a sur le cœur une action défavorable déterminant, selon la température, une fibrillation auriculaire, une fibrillation ventriculaire, un arrêt cardiaque. On a constaté que des doses massives de barbituriques peuvent déterminer des altérations myocardiques.
Mais on a peu de données expérimentales sur l'action cardiaque et coronaire d'un refroidissement modéré ou de doses modestes de barbituriques.
En clinique, nous avons traité 7 infarctus graves par le mélange phénergan-dolosal-nembutal, et dans 2 cas nous y avons associé un refroidissement prudent. Aucun incident n'est survenu. Les 7 cas ont guéri; d'intéressantes modifications de la coagulation sanguine ont été observées.

Summary. Trials with low temperature narcosis were made in 7 cases of myocardial infarction.
The purpose of these trials is to quiet the pain, lessen shock, and diminish the metabolic needs of the myocardium. The only indications are severe forms and cases in which the usual anti-shock treatment gives no results. Can the advantages and the dangers of low temperature and the usual narcotics (barbiturates, largactil, phenergan, curare, etc) be foreseen from experimental work? The authors' results are conflicting, but were obtained under varying circumstances, and do not make it possible to forecast clinical results. It is known that extreme cooling has an unfavourable action on the heart causing auricular fibrillation, ventricular fibrillation or cardiac arrest, depending on the temperature. Massive doses of barbiturates have been found to induce myocardial alterations.
But there are very little experimental data on the effect of moderate cooling or small doses of barbiturates on the heart and coronaries
In the clinic we treated 7 cases of severe infarction with the mixture phenergan-dolosal-nembutal, and in 2 cases combined with some degree of cooling. No untoward incident occurred. The 7 cases recovered Interesting modifications of blood coagulation were observed.

Zusammenfassung. Ein kunstlicher Winterschlaf wurde in 7 Fällen von Myokardinfarkt versucht.
Grundsatzlich wird dabei angestrebt, die Schmerzen zu lindern, den Schockzustand zu vermindern und den Stoffwechsel des Myokards zu reduzieren, die Indikation wurde nur in jenen schweren Fallen gestellt, in denen die ubliche Antischocktherapie zu keinem Erfolg fuhrte. Ist es moglich, auf experimentellem Wege die Vorteile und das Risiko der Abkuhlung und der ublichen Medikamente des kunstlichen Winterschlafes (Barbiturate, Largactil, Phenergan, Curare usw.) vorauszusehen? Die Feststellungen der Autoren sind daruber nicht einheitlich und wurden anderseits unter sehr verschiedenen Umstanden gemacht, welche nicht erlauben, die klinischen Resultate vorauszusagen. Es ist bekannt, daß eine starke Abkühlung auf das Herz eine ungunstige Wirkung hat, indem sie, je nach der Temperatur, ein Vorhofflimmern, ein Kammerflimmern, sogar einen Herzstillstand verursacht.

Es wurde auch nachgewiesen, daß massive Dosen von Barbituraten einen Myokardschaden erzeugen können.

Es sind aber über die Wirkung einer mäßigen Abkühlung und bescheidener Dosen von Barbituraten auf das Herz und auf die Coronararterien wenig experimentelle Angaben bekannt.

Wir haben 7 schwere Herzinfarktfälle mit dem Gemisch Phenergan-Dolosal-Nembutal behandelt, und in zwei Fällen haben wir zusätzlich eine vorsichtige Abkühlung durchgeführt. Wir hatten keine Zwischenfälle. Die 7 Fälle haben sich erholt, interessante Veränderungen in der Gerinnung des Blutes wurden beobachtet.

Discussion

J. Cahn, Paris (France). La communication de *Bernal* et *Lévy* confirme une partie de nos expériences sur l'animal. Avec la méthode d'hibernation artificielle, il est possible de ligaturer chez l'animal l'artère interventriculaire antérieure ou la circonflexe sans provoquer la fibrillation ventriculaire, sans chute tensionnelle ni accélération de la fréquence cardiaque. Une étude statistique pratiquée

3. HYPERTONIE UND KRANKHEITEN DER PERIPHEREN ARTERIEN
HYPERTENSION ET MALADIES DES ARTÈRES PÉRIPHÉRIQUES
HYPERTONIA AND DISEASES OF THE PERIPHERAL ARTERIES

Die Heparinbehandlung der Hypertonie

R. Keller, Zürich (Schweiz)

Im Herbst 1951 beobachtete ich bei einem Patienten mit fixierter Hypertonie, der wegen einer Thrombose der V. femoralis mit Heparin behandelt wurde, einen erheblichen Druckabfall, der nach Absetzen der Behandlung anhielt. Diese Blutdrucksenkung mußte entweder eine zufällige sein oder dann dem Heparin zugeschrieben werden. Ich hielt diese

itig abtastend

i. *Die Einzel-*

n auf 0,75 bis

al wöchentlich

iner Reihe der

Daher behan-

nan u. Mitarb.

Mit zunehmender Erfahrung zeigte sich, daß zur Erreichung des optimalen Effektes 3 wöchentliche Injektionen von je 1 cm³ Heparin unbedingt erforderlich sind. Das Behandlungsschema besteht somit in 3 wöchentlichen intravenösen Injektionen von je 1 cm³

Résumé. Des essais d'hibernation ont été faits dans 7 cas d'infarctus du myocarde.

Le principe de ces tentatives est de calmer la douleur, réduire le choc, diminuer les besoins métaboliques du myocarde; l'indication a été posée seulement dans des formes graves et où le traitement antichoc habituel ne donnait pas de résultats. L'expérimentation permet-elle de prévoir des avantages et les risques de la réfrigération et des médicaments habituels de l'hibernation (barbituriques, largactil, phénergan, curare, etc.)? Les constatations faites par les auteurs sont discordantes, faites d'ailleurs dans des circonstances très différentes, et ne permettent pas de prévoir les résultats cliniques. On sait qu'une réfrigération poussée a sur le cœur une action défavorable déterminant, selon la température, une fibrillation auriculaire, une fibrillation ventriculaire, un arrêt cardiaque. On a constaté que des doses massives de barbituriques peuvent déterminer des altérations myocardiques.

Mais on a peu de données expérimentales sur l'action cardiaque et coronaire d'un refroidissement modéré ou de doses modestes de barbituriques.

En clinique, nous avons traité 7 infarctus graves par le mélange phénergan-dolosal-nembutal, et dans 2 cas nous y avons associé un refroidissement prudent. Aucun incident n'est survenu. Les 7 cas ont guéri, d'intéressantes modifications de la coagulation sanguine ont été observées.

Summary. Trials with low temperature narcosis were made in 7 cases of myocardial infarction.

The purpose of these trials is to quiet the pain, lessen shock, and diminish the metabolic needs of the myocardium. The only indications are severe forms and cases in which the usual anti-shock treatment gives no results. Can the advantages and the dangers of low temperature and the usual narcotics (barbiturates, largactil, phenergan, curare, etc) be foreseen from experimental work? The authors' results are conflicting, but were obtained under varying circumstances, and do not make it possible to forecast clinical results. It is known that extreme cooling has an unfavourable action on the heart causing auricular fibrillation, ventricular fibrillation or cardiac arrest, depending on the temperature. Massive doses of barbiturates have been found to induce myocardial alterations.

But there are very little experimental data on the effect of moderate cooling or small doses of barbiturates on the heart and coronaries.

In the clinic we treated 7 cases of severe infarction with the mixture phenergan-dolosal-nembutal, and in 2 cases combined with some degree of cooling. No untoward incident occurred. The 7 cases recovered. Interesting modifications of blood coagulation were observed.

Zusammenfassung. Ein kunstlicher Winterschlaf wurde in 7 Fallen von Myokardinfarkt versucht.

[illegible]
und der ublichen Medikamente des kunstlichen Winterschlafes (Barbiturate, Largactil, Phenergan, Curare usw.) vorauszusehen? Die Feststellungen der Autoren sind daruber nicht einheitlich und wurden anderseits unter sehr verschiedenen Umstanden gemacht, welche nicht erlauben, die klinischen [illegible]
starke Abkühlung auf das Herz eine un[illegible]
peratur, ein Vorhofflimmern, ein Kamm[illegible]

Es wurde auch nachgewiesen, daß massive Dosen von Barbituraten einen Myokardschaden erzeugen können.

Es sind aber uber die Wirkung einer mäßigen Abkühlung und bescheidener Dosen von Barbituraten auf das Herz und auf die Coronararterien wenig experimentelle Angaben bekannt.

Wir haben 7 schwere Herzinfarktfälle mit dem Gemisch Phenergan-Dolosal-Nembutal behandelt, und in zwei Fällen haben wir zusätzlich eine vorsichtige Abkuhlung durchgeführt. Wir hatten keine Zwischenfälle. Die 7 Fälle haben sich erholt, interessante Veränderungen in der Gerinnung des Blutes wurden beobachtet.

Discussion

J. Cahn, Paris (France): La communication de *Bernal* et *Lévy* confirme une partie de nos expériences sur l'animal. Avec la méthode d'hibernation artificielle, il est possible de ligaturer chez l'animal l'artère interventriculaire antérieure ou la circonflexe sans provoquer la fibrillation ventriculaire, sans chute tensionnelle ni accélération de la frequence cardiaque. Une étude statistique pratiquée

une nouvelle hibernation les fait disparaitre de nouveau

3. HYPERTONIE UND KRANKHEITEN DER PERIPHEREN ARTERIEN HYPERTENSION ET MALADIES DES ARTÈRES PÉRIPHÉRIQUES HYPERTONIA AND DISEASES OF THE PERIPHERAL ARTERIES

Die Heparinbehandlung der Hypertonie

R. Keller, Zurich (Schweiz)

In Herbst 1951 beobachtete ich bei einem Patienten mit fixierter Hypertonie, der wegen einer Thrombose der V femoralis mit Heparin behandelt wurde, einen erheblichen Druckabfall, der nach Absetzen der Behandlung anhielt. Diese Blutdrucksenkung mußte entweder eine zufallige sein oder dann dem Heparin zugeschrieben werden. Ich hielt diese Einzelbeobachtung einer Nachprüfung wert und behandelte zunächst vorsichtig abtastend nur vereinzelte, fortgeschrittene fixierte Fälle von Hypertonie mit Heparin. Die Einzeldosis wurde mit Rucksicht auf den antikoagulierenden Effekt von Anfang an auf 0,75 bis

bekannt geworden waren, Hypertoniker systematisch mit Heparin

Mit zunehmender Erfahrung zeigte sich, daß zur Erreichung des optimalen Effektes 3 wochentliche Injektionen von je 1 cm³ Heparin unbedingt erforderlich sind. Das Behandlungsschema besteht somit in 3 wochentlichen intravenosen Injektionen von je 1 cm³

Liquemin Roche (5000 IE oder 38,5 mg Heparin) während 7–15 Wochen. Bei diesem Vorgehen kommt es im allgemeinen innert der ersten 3–5 Wochen bereits zu einem signifikanten Blutdruckabfall. Die Behandlung muß aber so lange konsequent weitergeführt werden, bis über längere Zeit keine weitere Senkung mehr eintritt oder normale Blutdruckwerte erreicht werden. Wird Heparin nicht lange genug verabreicht, so steigt der Blutdruck fast regelmäßig rasch wieder auf die Ausgangswerte an.

Die Auswahl der Patienten geschah nach denselben Grundsätzen, wie in den früher veröffentlichten Arbeiten angegeben (1, 2). So wurde insbesondere auf eine genügend lange Vorbeobachtungszeit (im Minimum 6 Wochen) Wert gelegt, auch wurden nur sogenannte fixierte Hypertonien mit systolischen Durchschnittswerten von mindestens 200 mm Hg berücksichtigt. Die Nachbeobachtungszeit beträgt bei den meisten Patienten einige Monate, bei vielen ungefähr 2 Jahre. Unter den diese Kriterien erfüllenden Fällen wurde keine weitere Auswahl getroffen und weder eine andere Behandlung noch diätetische Maßnahmen durchgeführt.

Ich kann im folgenden die Ergebnisse der ersten 50 auf diese Weise behandelten Hypertoniepatienten vorlegen. Subjektiv tritt bei fast allen Patienten eine weitgehende Besserung oder völliges Verschwinden der Beschwerden ein, d. h. also auch bei einem Teil der Patienten, bei denen der Blutdruck nicht beeinflußt wird. Die durch Heparin zustande kommende Beeinflussung des Blutdruckes ist in Tab. 1 zusammengefaßt. Zur besseren Übersichtlichkeit habe ich die Fälle nach den verschiedenen Hypertonietypen eingeteilt, wobei ich mir durchaus bewußt bin, daß jedes Schema nur bedingt richtig ist. Es erfüllt aber insofern seinen Zweck, als die von uns im Verlaufe der vergangenen zwei Jahre immer

vascularen Hypertonien wirkt Heparin fast immer günstig, und die erreichte Blutdrucksenkung hält nach Absetzen der Behandlung durchschnittlich 3–5 Monate, in Einzelfällen

bere

ube

an,

gut

Fall.

ganzt. Bei einer großen Zahl unserer Patienten konnte ein signifikanter Abfall des Netzhaut-

Tabelle 1

Art der Hypertonie	Dauererfolg	Gut bis sehr gut	Kein oder nur wenig Erfolg
Juvenile u. vorwiegend neurovegetative essentielle		9	8
Übrige essentielle		16	2
Kardiovascular bedingte	4	4	
Inkretorisch bedingte		2	
Renale		4	1
Total	4	35	11
	ca. 75%		ca. 25%

arteriendruckes beobachtet werden, wahrenddem die Fundusverhältnisse stationär blieben. Ebenso blieben pathologische Urinbefunde stationär.

Die Ergebnisse der Behandlung mit Heparin sind, insgesamt beobachtet, außerordentlich gunstig, indem bei ungefähr 3/4 der behandelten Patienten eine wesentliche und fast immer nachhaltige Blutdrucksenkung eintrat. Diese Ergebnisse sind inzwischen durch eine Reihe von Einzelbeobachtungen sowie Untersuchungen an einem großeren Krankengut (3, 4) bestätigt worden. Mit der Blutdrucksenkung kommt es zur Verbesserung der hämodynamischen Verhaltnisse infolge Entlastung des Herzens und der großen Gefäße. Bei manchen Patienten tritt eine auffällige Besserung der psychischen Funktionen ein, die zumindest teilweise eine Folge der Blutdrucksenkung ist. Wenn nach einer gewissen Zeit erneut eine Blutdrucksteigerung eintritt, so spricht diese auf die Behandlung immer wieder gut an; der Effekt scheint sogar eher rascher einzutreten und nachhaltiger zu sein. Die behandlungsfreien Intervalle werden damit immer langer Mit dieser intermittierenden Behandlung konnen die primär auf die Behandlung ansprechenden Hypertoniker klinisch geheilt und von den Folgen der Krankheit bewahrt werden

Nebenwirkungen, wie kleinere Hämatome oder Haarausfall, sahen wir außerst selten, schwerere Komplikationen konnten wir nie beobachten Trotzdem wird fur die Behandlung der Hypertonie ein Medikament gefordert das die Gerinnungsvorgänge nicht beeinflußt Dies ist ganz besonders bei der Behandlung der Altershypertonien und Arteriosklerose der

ich von allen bisher bekannten

. Der unter Heparin eintretende

maßig im Verlaufe von Wochen ein. Die abrupte, das Gefäßsystem in unphysiologischer Weise belastende Blutdrucksenkung, wie sie andere Hypotensiva erzeugen, wird damit umgangen. Die Heparinbehandlung bedeutet aber ganz besonders deshalb einen wesentlichen und grundsatzlichen Fortschritt, weil sie erstmals die

Therapieeffektes bietet Dies

Fällen eine kausale Kompo

sich von dieser Seite her eine Gelegenheit bietet, der Pathogenese der Hypertonie naher zu kommen. Leider ist es noch nicht moglich, vorauszusagen, welche Fälle auf Heparin

des Lipoidspektrums besteht, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden Dagegen ist es durchaus denkbar, daß Heparin an der mesenchymalen Grundsubstanz angreift. Fur die Gefaßlasionen ist jedenfalls in erster Linie die ungewohnliche und lange andauernde mechanische Belastung verantwortlich.

Meine bisherigen Erfahrungen mit der Heparinbehandlung der Hypertonie lassen den Schluß zu, daß bei richtigem Vorgehen, d h 3 wochentlichen i v Injektionen von je 5000 IE Heparin wahrend 7–15 Wochen, bei ungefähr 3/4 der Falle eine Stabilisierung des Blut-

monatelang an. Damit haben wir meines Erachtens die bisherige rein symptomatische Behandlung der Hypertonie verlassen und sind in ein neues, aussichtsreiches Stadium der Hypertonieforschung eingetreten.

1. *Keller, R.* Praxis 42, 12 (1953). – 2. *Keller, R.* Praxis 43, 113 (1954). – 3 *Sartorius, H., Sarre, H., Kracke, R.*, und *Wieland, Ch.* Klin. Wschr. 1954, 15/16. – 4. *Vodopivec* im Druck.

Zusammenfassung. Bericht über 50 Fälle von fixierter Hypertonie mit systolischen Mittelwerten von mindestens 200 mm Hg, die mit 3mal wöchentlich 5000 IE (38,5 mg) Heparin i.v. behandelt wurden. Die Beobachtungszeit dieser Fälle liegt zwischen 6 Monaten und 3 Jahren, im Mittel bei 1,7 Jahren. Diese kleinen Heparindosen bewirken bei den meisten Fällen eine wesentliche Abnahme oder das Verschwinden der subjektiven Symptome innerhalb der ersten 3–5 Wochen der Behandlung. Der Blutdruck sinkt bei ungefähr ¾ der beobachteten Fälle während der Behandlungsdauer von 2–3 Monaten langsam ab. Die Blutdrucksenkung ist im allgemeinen sehr signifikant, und bei einer großen Zahl der Fälle wurde der Blutdruck normalisiert. Die Blutdrucksenkung ist in einzelnen Fällen von langer Dauer, indem nach Absetzen der Behandlung eine über 2 Jahre andauernde Normalisierung der Blutdruckwerte beobachtet werden konnte. Es liegt unter diesen Umständen nahe, diese Therapie für gewisse Hypertonieformen als kausal zu betrachten (vgl. wissenschaftliche Ausstellung).

Résumé. Rapport sur 50 cas d'hypertension fixée, avec des valeurs systoliques de 200 mm Hg en moyenne, cas traités par l'injection i. v. de 5000 U. I. (38,5 mg) d'héparine 3 fois par semaine. La durée d'observation de ces cas varie entre 6 mois et 3 ans, elle est en moyenne de 1,7 année. Les petites doses d'héparine précitées provoquent la plupart du temps une sensible atténuation, voire la disparition des signes subjectifs au bout de 3 à 5 semaines de traitement. Dans les trois quarts des cas environ, la pression sanguine baisse lentement en 2 à 3 mois, sous l'effet de l'héparinothérapie poursuivie durant ce temps. L'abaissement

deux ans après la fin du traitement. Dans ces circonstances, il est permis de penser que l'héparinothérapie représente une thérapeutique causale de certaines formes d'hypertension (cf. exposition scientifique).

Summary. Report on 50 cases of permanent hypertension with mean systolic values of 200 mm Hg treated with 5000 I U (38.5 mg) heparin i.v 3 times weekly The period of observation of these cases was between 6 months and 3 years, an average of 1.7 years. Within the first 3–
or disappea
lasted 2–3 n
Decrease in
in a large number of cases. In some cases decrease in blood pressure was of long since after discontinuation of treatment normalization of blood pressure values lasting more than 2 years was observed In certain forms of hypertension this may be said to be causal therapy (cf. scientific exhibition)

Diskussion

A. Thurnherr, Basel (Schweiz) Da von *Keller* un
Hypertonie postuliert wird, wurde bei unserem Beo
nach Heparinbehandlung registriert Zieht man die
so erhält man folgenden Gesamtdurchschnitt für den Blutdruck:

vor Heparinbehandlung	197/107
nach Heparinbehandlung	184/102

Es ist eine Differenz vorhanden, aber sie ist sehr klein.

Teilt man die Hypertoniefälle auf in «gut ansprechende», «ansprechende» und «nicht ansprechende», so erhält man folgende Werte:

Gut ansprechende	4	= 13%
Mäßig ansprechende	11	= 37%
Nicht ansprechende	15	= 50%

Zwischen Heparinwirkung auf Atherosklerose und Hypertonie bestanden keine Parallelen, die verschiedenen Befunde beruhen vielleicht auf dem verschiedenen Krankengut und wohl besonders *auf der zeitlich verschiedenen Art der Verabreichung*

H. Zilliacus, Helsinki (Finnland): Zusammen mit *van Maeck* in New York haben wir 1948 Heparin einigen Patientinnen mit schweren Nephrogestosesymptomen gegen Ende der Schwangerschaft zugeführt (die Arbeit ist in Amer. J. Obstet. Gynec. 1948 publiziert). Wir beobachteten ebenfalls die günstige Wirkung auf den Blutdruck; die Ödeme und die Eiweißausscheidung im Urin wurden aber nicht wesentlich beeinflußt. Die Dosierung entsprach derjenigen, die zur Thrombosebehandlung benützt wird; *wegen ein paar Fällen, die bluteten beendigten wir unsere Versuche. Nach Kellers* Vortrag scheint es angezeigt, diese Versuche mit kleineren Dosen wieder aufzunehmen. Ich denke vor allem an die Schwangeren mit essentiell hohem Blutdruck, bei welchen es selten zur Austragung eines lebensfähigen Kindes kommt.

R. Keller (Schlußwort): Die Blutdruckbeeinflussung durch Heparin ist nach meiner Erfahrung weitgehend von der Zahl der Injektionen pro Zeiteinheit abhängig, wie auf einer der ausgestellten Kurven (s. unten) gezeigt ist. Wichtig ist auch die Dosierung Aus diesen Gründen lassen sich die von *Thurnherr* vorgelegten Fälle mit den meinen nicht vergleichen.

Die Heparinbehandlung der Hypertonie

(Ausstellung)

R. Keller, Zürich (Schweiz)

drucksenkende Effekt geringer oder bleibt völlig aus (vgl. Fall 8).

Die Vor- und Nachbeobachtungsdauer ist in den meisten Fällen so groß, daß Fehler in der Interpretation praktisch ausgeschlossen sind.

Außer Heparin (H) kamen in einzelnen Fällen zudem auch Abkömmlinge von Rauwolfia (S), Phthalazinderivate (A) sowie physiologische Kochsalzlösung (P) zur Anwendung, während sonst keinerlei Medikamente verabreicht wurden.

Was das genaue Vorgehen, die Dosierung, die Ergebnisse der bisher behandelten Fälle sowie die Möglichkeiten der Heparinbehandlung des Hochdrucks anbetrifft, sei auf die Angaben von S. 1121ff. verwiesen.

Legende zu den Abbildungen · Weißer Kurventeil Beobachtungszeit. – Schwarzer Kurventeil: Heparinbehandlung. – ⊕. Intraocularer diastolischer Netzhautarteriendruck. – H. Heparin (Liquemin Roche). – S Serpasil und andere Rauwolfiaabkömmlinge. – A: Apresolin und andere Phthalazinderivate. – P Placebo (physiologische Kochsalzlösung).

240
220
200
180
160
140
120
100
80
60

1951 | Dez. | Jan 1952 | Febr | März | April | Mai | Juni | Juli | Aug | 1952 | 1953 | 1953 | 1954 | Mai 1954

Vorbeobachtung 14 Wochen | Behandlung 10 W | Beobachtung 89 Wochen

Fall 1, ♀, geb. 1898.

mm Hg
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60

H 2 x wöchentl. 1 cm³ H. | H 1 x wöchentlich 1 cm³ H. i. v | H 3 x w 1 cm³ H

H 3 x w 1 cm³ H. i. v

Sept. 1951 | März 1952 | April | Mai | Juni | Juli | Aug | Sept. | Okt. | Nov | Dez. | Jan 1953 | Juli | Aug | Sept. | Okt. | April 1954

Vorbeobachtung 30 Wochen | Behandlung 33 Wochen (9 + 19 + 5) | Beobachtung 38 Wochen | Beh 6 W

Fall 8, ♀, geb. 1906.

3xwöchentl. 1 cm³ H. i.v
2xwöchen 1 cm³ H. i.v

mm Hg
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60

Febr 1951 | Jan. 1952 | Okt. 1952 | Nov | Dez. | Jan. 1953 | Febr | März | April | Mai | Juni | Juli | Aug. | Sept.

Beh. 5W | B. 4W | Beobachtung 35 Wochen

Vorbeobachtung 89 Wochen

Fall 12, ♂, geb. 1888.

H | H
3xwöchentlich 1 cm³ H. i.v

P | H
3xwö 1 cm³

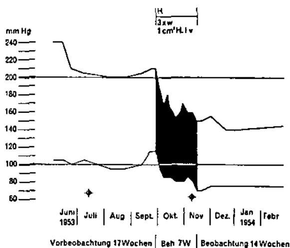
mm Hg
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60

Jan. 1953 | Febr | März | April | Mai | Juni | Juli | Aug | Sept. | Okt. | Nov

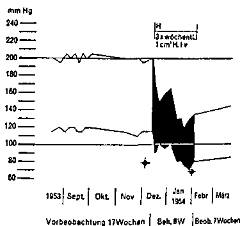
3W | Beh 7W

Vorbeobachtung 22 Wochen | Behandlung 10 W

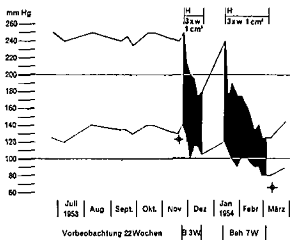
Fall 21, ♀, geb. 1894.



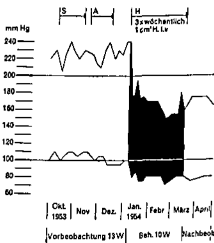
Fall 34, ♀, geb 1877.



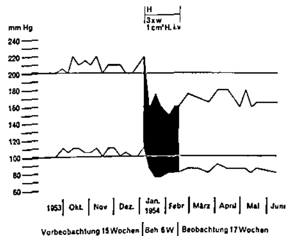
Fall 44, ♀, geb. 1903.



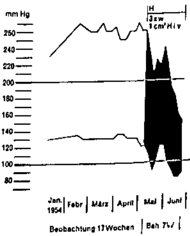
Fall 42, ♀, geb. 1876.



Fall 46, ♂, geb. 1884.



Fall 48, ♂, geb. 1899.



Fall 57, ♀, geb. 1892.

Zusammenfassung. Es werden die Blutdruckkurven von 10 nach bestimmtem Schema (3mal wöchentlich 5000 IE Heparin i.v.) behandelten Patienten gezeigt. Bei der Beurteilung des therapeutischen Effektes wird besonderer Wert auf genugend lang dauernde Vor- und Nachbeobachtungsperiode gelegt. Es wird die Abhängigkeit der Wirkung von der Anzahl der Injektionen pro Zeiteinheit dargestellt Danach scheinen 3 wochentliche Injektionen fur einen maximalen Effekt in den meisten Fallen unbedingt notwendig. Die blutdrucksenkende Wirkung des Heparins kommt gegenuber den bisher bekannten Medikamenten langsamer und gleichmäßiger zum Ausdruck. Auffallig ist die in vielen Fällen uber Monate, vereinzelt sogar Jahre anhaltende Normalisierung des Blutdrucks Es wird ein Vergleich zwischen der Wirkung einer Anzahl Leerinjektionen (physiologische Kochsalzlösung) und von Heparininjektionen demonstriert

Résumé. Présentation des courbes de pression sanguine de 10 patients traités selon un schéma déterminé (3 fois par semaine 5000 U I d'héparine i.v.) Pour l'appréciation de l'effet thérapeutique, on a veillé tout particulièrement à ce que la période d'observation préalable et celle d'observation consécutive au traitement soient suffisamment longues L'interdépendance entre l'action de l'héparine et la cadence des injections est indiquée Ainsi, dans la plupart des cas, 3 injections par semaine paraissent indispensables à l'obtention d'un effet maximum L'action hypotensive de l'héparine se manifeste plus lentement et d'une manière plus régulière que celle des médicaments connus jusqu'ici. Il est surprenant de voir les valeurs tensionnelles abaissées rester à un niveau normal, dans la plupart des cas pendant des mois, parfois même pendant des années Une comparaison est établie entre l'action d'un certain nombre d'injections factices (sérum physiologique) et celle d'injections d'héparine

Summary. The blood pressure curves of 10 patients treated according to a fixed schedule (5000 I.U. heparin i.v. 3 times weekly) are shown. In judging the therapeutic effect the value of a sufficiently prolonged observation period before and after treatment is particularly stressed The dependence of the action on the number of injections per time unit is demonstrated; accordingly, 3 weekly injections appear to be absolutely necessary for a maximum effect in most cases. Compared to previously known medicaments, the blood pressure decreasing action of heparin occurs more slowly and regularly. A striking fact is the continued normalization of blood pressure values over several months in many cases, and years in others. Comparison is made between the action of a number of control injections (physiological saline) and that of heparin injections.

Zum Wirkungsmechanismus der Hypertoniebehandlung mit Heparin

Das Auftreten einer depressorischen Substanz im Harn während der Heparinbehandlung

H. Sartorius

Medizinische Universitätspoliklinik Freiburg i. Br. (Deutschland) – Direktor: Prof. H. J. Sarre

In einer früheren Mitteilung berichteten wir über den blutdrucksenkenden Effekt bei der Behandlung von Hypertonien mit Heparin und einem Heparinoid. Bei jetzt insgesamt 45 behandelten Hochdruckkranken sahen wir 29mal eine signifikante Blutdrucksenkung gegenüber den Ausgangswerten. Das Behandlungsschema wurde gegenüber den ersten Angaben insofern etwas geändert, als höhere Dosen gegeben wurden. 2 cm³ Heparin (Liquemin) = 10000 IE Standardheparin oder 2 cm³ Thrombocid = 120 mg pro Dosis. Die Applikation dieser Dosis erfolgte 4–5mal wöchentlich i.v. über eine Dauer von 3–4 Wochen. Soweit wir bisher eine Aussage hinsichtlich der Nachbehandlungsperiode machen können, war die während der Behandlung erzielte Blutdrucksenkung noch nach 4–6 Wochen vorhanden.

Wir beschäftigten uns weiterhin mit dem Wirkungsmechanismus der Blutdrucksenkung. Man kennt die durch Heparin in vivo zustande kommende Klärung lipämischen Plasmas. *Gofman* u. Mitarb. (2) wiesen auf den Zusammenhang zwischen Atheromatose, Arteriosklerose, Arteriosklerosebereitschaft einerseits, unter Vermehrung gewisser Lipoproteine anderseits im Blut hin. Bekanntlich läßt sich eine Vermehrung der Lipoproteine auch bei einem Teil der Hypertoniker nachweisen (3).

die mit dem RR nicht reagierten. Wir konnten darum in den Verschiebungen der Lipoidfraktionen nicht die Ursache für die Blutdrucksenkung sehen.

Bei Hypertonikern wurde wiederholt eine erhöhte Ausscheidung von Corticoiden im Harn nachge-

Auch untersuchten wir den Harn unserer mit Heparin behandelten Hypertoniker auf blutdruckwirksame Amine. Gruppe I: 11 Patienten, die mit einer deutlichen Blutdrucksenkung reagierten, Gruppe II: 5 Patienten, die auf diese Behandlung mit dem Blutdruck nicht ansprachen.

Methode: Der 24-Stunden-Sammelharn wurde auf pH 3 angesäuert, Aluminiumsulfat zugegeben und der sich bildende Niederschlag von Aluminiumhydroxyd abfiltriert, gelöst und eingeengt. Dabei werden die vorhandenen Amine nach *Euler* (12) an das sich in statu nascendi befindende Aluminiumhydroxyd gerissen und können so bei großem Harnausgangsvolumen angereichert werden. Die Untersuchung des gewonnenen Harnextraktes erfolgte dann einmal chemisch im aufsteigenden Papier-
... Butanolessigsäure als Lösungsmittel und Ninhydrin als Entwickler. Die bio-

und die gleichen Wirkstoffe in der Dosierung von 1–25 γ/cm³ im Blutdruckversuch ausgetestet. Das Volumen des im Blutdruckversuch ausgetesteten Harnextraktes variierte von 0,1–1 cm³, bezogen beim Harnextrakt auf 500 cm³ Ausgangsvolumen Weiterhin wurde Heparin in aufsteigenden Konzentrationen 40–200 mg i.v. pro Dosis und zusammen mit Adrenalin, Noradrenalin und Histamin in der Konzentration von 1–10 γ/cm³ direkt im Katzenblutdruckversuch getestet.

Gruppe I Im *Harnextrakt dieser 11 Patienten fanden sich im Chromatogramm vor der* Behandlung keine nachweisbaren blutdruckwirksamen Amine. Während und nach der Behandlung konnten in 4 Fällen blaßblaue Flecken nachgewiesen werden, die einen Rf-Wert von 0,19 hatten, also einen dem Histamin entsprechenden Wert. Bei der biologischen Testung fand sich vor der Behandlung mit Heparin nur in einem Fall eine geringe Blutdrucksteigerung, während nach der Heparinbehandlung in allen 11 Fällen eine mehr oder

g nach i.v.

Histamin-

gen, zeigte

bei den einzelnen Harnextrakten Schwankungen, entsprechend einer Histaminkonzentra-

Versuch Nr. V
Katze ♂ 3 kg
Narkose: Äther–Narcenumal
0 mmHg

2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25

Harn Extrakt 0,1 0,1 1,0 1,0
Nr. 31- 0,5 1,0 1,5
35- 1,0 1,5
27- 1,0 1,0 2,0
28- 1,0
34- 1,0 0,1 1,0
33- 0,9
Histamin- 0,001 0,01 0,01
Adrenalin- 0,001 0,1

Abb. 1.

Zum Wirkungsmechanismus der Hypertoniebehandlung mit Heparin

Das Auftreten einer depressorischen Substanz im Harn während der Heparinbehandlung

H. Sartorius

Medizinische Universitätspoliklinik Freiburg i. Br. (Deutschland) – Direktor: Prof. H. J. Sarre

In einer früheren Mitteilung berichteten wir über den blutdrucksenkenden Effekt bei der Behandlung von Hypertonien mit Heparin und einem Heparinoid. Bei jetzt insgesamt 45 behandelten Hochdruckkranken sahen wir 29mal eine signifikante Blutdrucksenkung ge-

dieser Dosis erfolgte 4–5mal wöchentlich i.v. über eine Dauer von 3–4 Wochen. Soweit wir bisher eine Aussage hinsichtlich der Nachbehandlungsperiode machen konnen, war die während der Behandlung erzielte Blutdrucksenkung noch nach 4–6 Wochen vorhanden.

Wir beschäftigten uns weiterhin mit dem Wirkungsmechanismus der Blutdrucksenkung. Man kennt die durch Heparin in vivo zustande kommende Klärung lipämischen Plasmas *Gofman* u. Mitarb. (2) wiesen auf den Zusammenhang zwischen Atheromatose, Arteriosklerose, Arterioskleroseberéitschaft einerseits, unter Vermehrung gewisser Lipoproteine anderseits im Blut hin. Bekanntlich läßt sich eine Vermehrung der Lipoproteine auch bei einem Teil der Hypertoniker nachweisen (3).

die mit dem RR nicht reagierten. Wir konnten darum in den Verschiebungen der Lipoidfraktionen nicht die Ursache für die Blutdrucksenkung sehen.

Da nun unter der Vielzahl der Faktoren, die bei der Pathogenese der Hypertonie erörtert werden, die Nebenniere immer mehr an Bedeutung gewinnt (*Sarre* (3)), vermuteten wir darum, daß die Wirkung des Heparins auf den Blutdruck über eine Beeinflussung des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Systems geht, zumal nach mehreren Autoren (4, 5, 6) die Höhe des Heparintiters in enger Beziehung zur Funktion dieses Systems steht.

Bei Hypertonikern wurde wiederholt eine erhöhte Ausscheidung von Corticoiden im Harn nachge-

Auch untersuchten wir den Harn unserer mit Heparin behandelten Hypertoniker auf blutdruckwirksame Amine. Gruppe I: 11 Patienten, die mit einer deutlichen Blutdrucksenkung reagierten, Gruppe II: 5 Patienten, die auf diese Behandlung mit dem Blutdruck nicht ansprachen.

Methode: Der 24-Stunden-Sammelharn wurde auf pH 3 angesäuert, Aluminiumsulfat zugegeben und der sich bildende Niederschlag von Aluminiumhydroxyd abfiltriert, gelöst und eingeengt. Dabei werden die vorhandenen Amine nach *Euler* (12) an das sich in statu nascendi befindende Aluminium-
hy
su
ch
lo
fir
gramme mit Adrenalin,



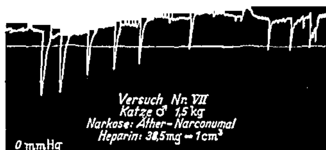
6. 10 γ Adrenalin + 5000 IE Heparin. – 7. 5000 IE Heparin. – 8 5000 IE Heparin … 10 25 000 IE Heparin. – 11. 10 γ Noradrenalin. – 12. 10 γ Histamin. – 13. 10 γ Noradrenalin + 5000 IE Heparin. – 14. 10 γ Histamin + 5000 IE Heparin.

Tabelle 1

		Depressorische Amine		Pressorische Amine	
		chromatographisch	RR	chromatographisch	RR
Vor Heparin	Gruppe I	0	0	0	1
	Gruppe II	0	0	0	3
Nach Heparin	Gruppe I	4	11	0	0
	Gruppe II	0	0	0	0

auch chromatographisch als Histamin feststellen. Wir glauben, daß der fehlende chromatographische Nachweis bei 7 Patienten auf den zu gering aufgetragenen Konzentrationen beruht und die Methode nicht empfindlich genug war.

Für die Freisetzung einer blutdrucksenkenden Substanz von histaminähnlichem Charakter nach parenteralen Heparingaben bieten sich verschiedene Deutungsmöglichkeiten an. Bekannt sind die bereits eingangs erwähnten klinischen Zustandsbilder der Nebennierenrindeninsuffizienz mit dem sie begleitenden erhöhten Heparintiter im Blut (4, 5, 6). Der Histamingehalt adrenalektomierter Ratten ist gegenüber normalen Kontrolltieren um 30% erhöht (12). *Karaday*, *Rose* und *Browne* (13) fanden eine Herabsetzung der Histaminase nach Adrenalektomie. Wir selbst wiesen eine starke Überempfindlichkeit adrenalektomierter Ratten gegenüber Heparin nach. An histologischen Untersuchungen konnten wir eine deutliche Vermehrung an doppeltbrechenden Substanzen in den Nebennierenrinden normaler mit Heparin behandelter Kaninchen feststellen. Wurden den Tieren weiterhin längere Zeit größere Heparinmengen injiziert, so wiesen die Nebennierenrinden eine völlige Entspeicherung doppeltbrechender Substanzen auf. Wir nahmen daher an, daß es nach Heparin zu einer gegenregulatorischen Reaktion des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-





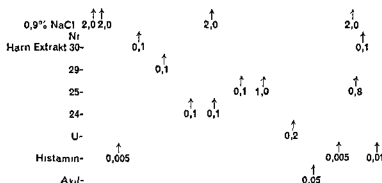


Abb 2.

Einmalige Injektion von 500–15 000 IE Heparin blieb bei der Katze und beim Kaninchen ohne Wirkung auf den Blutdruck. Erst eine einmalige Dosis von 25 000 IE Heparin ergab eine sofortige, etwa 5 Minuten andauernde Blutdrucksenkung. Fraktionierte Dosen bis zu insgesamt 125 000 IE während der Dauer eines 10stündigen Blutdruckversuches zeigten keinen Effekt. Histamin, zusammen mit Heparin injiziert, zeigte einen stärkeren blutdrucksenkenden Effekt als die gleiche Dosis Histamin allein. Adrenalin und Noradrenalin, mit Heparin injiziert, ergaben eine Abschwächung der Blutdruckwirkung (Abb. 3). Bei größeren Dosierungen von 20 000–25 000 IE Heparin zusammen mit Adrenalin ließ sich für die Dauer von etwa 30 Minuten eine Adrenalinumkehr feststellen. Diese konnte durch Percorten (10 mg) wieder aufgehoben werden

Gruppe II: Bei 5 Patienten der Gruppe II, die auf die Heparinbehandlung nicht ansprachen, konnten weder chromatographisch noch im biologischen Test blutdruckwirksame Amine nachgewiesen werden (Tab 1).

Besprechung. – Bei 11 Hypertonien (Gruppe I) konnte während und nach der Heparinbehandlung eine blutdrucksenkende Substanz nachgewiesen werden. Sie hat die gleiche blutdrucksenkende Eigenschaft wie Histamin. In nur 4 Fällen ließ sich diese Substanz

Zur Heparintherapie der Atherosklerose

A. Thurnherr und W. Niederberger

Medizinische Abteilung des St. Klara-Spitals, Basel (Schweiz) – Chefarzt: Dr. A. Thurnherr

Am 6. März 1954 berichteten wir in der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift über das Ergebnis der Atherosklerosebehandlung mit Heparin. Auf Grund von 425 in der *Literatur gemeldeten und von 48 eigenen Beobachtungen kamen wir damals zum Schluß*, daß diese Therapie zu erfolgversprechenden Ergebnissen führt, daß aber das Fehlen von Testmethoden die Fällung eines objektiven Urteils noch nicht gestattet.

Seit dieser Mitteilung wurden die Untersuchungen in zwei Richtungen *fortgesetzt:* 1. Weitere klinische Prüfung des Heparins und 2. Suche bzw. Ausarbeitung von Testmethoden, welche die Fällung eines objektiven Urteils ermöglichen.

1. Weitere klinische Prüfung des Heparins

Das beobachtete Krankengut ist inzwischen auf 93 während 2–12 Monaten behandelte Fälle angestiegen. Die Resultate sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 1

beeinflußt, während rund 20% nicht reagierten. Das Durchschnittsalter der behandelten Patienten beträgt 65½ Jahre

+++	fast oder ganz beschwerdefrei	12 = 13%
++	stark gebessert	31 = 33%
+	nur subjektiv gebessert . . .	32 = 34%
—	nicht beeinflußt	18 = 19%

Von Interesse ist, daß die Resultate recht erhebliche Differenzen aufweisen, wenn eine Unterteilung zwischen Ambulanten und Spitalpatienten vorgenommen wird.

Tabelle 2

Atherosklerosebehandlung mit Heparin. – Vergleich der Ergebnisse bei Ambulanten und Spitalpatienten. Bei der Kategorie +++ (fast oder ganz beschwerdefrei), deren Gesamtdurchschnitt 13% beträgt, kann ein wesentlich besseres Ansprechen der ambulanten Patienten registriert werden: 36% gegen 5%

Spitalpatienten 22%.

	Total	Ambulante	Spitalpatienten
	93 Pat., Durchschnittsalter 65,5 Jahre	22 Pat., Durchschnittsalter 61,5 Jahre	71 Pat., Durchschnittsalter 67,5 Jahre
+++	13%	36%	5%
++	33%	36%	32%
+	34%	18%	40%
—	19%	9%	22%

Systems kommt. Erreicht aber der Heparintiter über eine längere Dauer eine konstante Höhe, so kommt es zu einer vorübergehenden Erschöpfung der Nebennierenrinde und zu einem erhöhten Blutspiegel histaminähnlicher blutdrucksenkender Substanzen.

Diesen phasenhaften Verlauf der gegenregulatorischen Reaktion des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Systems nach länger dauernder Zufuhr unter Heparin konnten wir in 4 Fällen bereits aus der laufend verfolgten Corticoidausscheidung im Harn beobachten. Ein zusätzlicher Bericht über diese Untersuchungsergebnisse wird später erscheinen.

Die Änderung der Dispersionsphase der Plasmalipoide nach Heparin gewinnt in diesem Zusammenhang insofern eine Bedeutung, als *die Nebennierenrinde die für die Bildung der* Nebennierenmarkderivate notwendigen Lipoide liefern soll (*Holtz, Konschegg*).

1. *Sartorius, H., Sarre, H. J., Kracke, R.,* und *Wieland, C.* Klin. Wschr. 32, 377 (1954). – 2. *Gofman, W.* Circulation (N.Y.) 4, 666 (1951). – 3. *Sarre, H. J.* Dtsch. Arch. klin. Med. 192, 167 (1944). – 4. *Smith, R. W., Margules, R. R., Brennan, M. J.,* und *Monto, R. W.:* Science (Lancaster) 112, 295 (1950). – 5. *Reiss, M.*. Nature (Lond.) 168, 206 (1951) – 6. *Bell, W. N.,* und *Stuart, E. G.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 77, 550 (1951). – 7. *Pfeffer, K.,* und *Staudinger, H.:* Angew. Chemie 63, 321 (1951) – 8. *Pfeffer, K.,* und *Staudinger, H.* Klin. Wschr. 30, 306 (1952). – 9. *Holtz, P., Credner, K.,* und *Kroneberg, K. G.* Arch. exp. Path. Pharmak. 204, 228 (1944/47) – 10. *Weissbecker, L.* Klinik der Nebenniereninsuffizienz und ihre Grundlagen. F. Enke, Stuttgart 1954 S. 50. – 11. *Euler, U. S.*. Brit. med. J. 1951, 105. – 12. *Marschall, P. B.* J. Physiol. 102, 180 (1943). – 13. *Karady, S. B., Rose, B.,* und *Browne, J. S. L.* Amer. J. Physiol 130, 539 (1940)

Zusammenfassung. Zur Klärung der Heparinwirkung wurde so vorgegangen, daß der Harn der mit Heparin behandelten Patienten auf pressorische und depressorische Substanzen aufgearbeitet wurde. Die mit Hilfe der von Eulerschen Methode gewonnenen Urinextrakte wurden dann anschließend der aufsteigenden Chromatographie wie auch einer Prüfung ihrer Wirksamkeit im Blutdruckversuch an der narkotisierten Katze unterworfen. Dabei zeigte sich, daß chromatographisch der Urinextrakt eine Substanz enthielt, die den gleichen Rf-Wert wie die organische Base Histamin hatte. Im Blutdruckversuch wiesen die gleichen Urinextrakte eine deutliche Blutdrucksenkung auf. Durch vorangehende Gabe von Antihistaminica ließ sich diese Blutdrucksenkung aufheben.

Résumé. Pour éclaircir l'action de l'héparine, on a étudié la teneur en substances vasopressives et dépressives dans l'urine de patients traités par l'héparine. Les extraits urinaires

valeur Rf que l'histamine. Lors de l'essai sur la pression, les mêmes extraits urinaires déterminèrent une baisse tensionnelle appréciable. L'administration préalable d'autres antihistaminiques inhibe cette baisse tensionnelle.

Summary. To clear up the action of heparin, the content of vasopressive and depressive substances in the urine of heparin-treated patients was studied. The extracts, obtained with *von Euler's* method, were then tested by ascendant chromatography and by examination of this effect on blood pressure in anesthesized cats. It was shown by chromatography that the urine extracts contained a substance with the same Rf-value as the organic base histamin. In blood pressure tests the same extracts showed a clear depression of the blood pressure. This depression was compensated by foregoing administration of antihistaminic agents.

und *D. Magille*, 1953; *C. Kroetz* und *F. W. Fischer*, 1951, *H. Kaufmann*, 1954). Wir haben daher die Frage zu studieren begonnen, ob unter Heparineinwirkung ein Rückgang der grobdispersen Lipoproteine bzw. ein Anstieg der feindispersen Lipoproteine erfolgt und haben die Resultate mit dem Therapieerfolg des Heparins auf Atherosklerose verglichen. Tab. 4 gibt die bei 5 Personen erzielten Resultate wieder.

Tabelle 4

Atherosklerose, Heparin und Lipoproteine. – Bei ++ (stark gebessert) erfolgte eine Verschiebung der *grobdispersen β-Lipoproteine nach der Seite der feindispersen α-Lipoproteine. Bei einem Patienten mit* nur subjektivem Therapieerfolg (+) und bei einem negativ verlaufenden Fall trat eine solche Verschiebung nicht ein. Die feindispersen α-Lipoproteine nahmen im Gegenteil sogar ab und die grobdispersen *β-Lipoproteine zu*

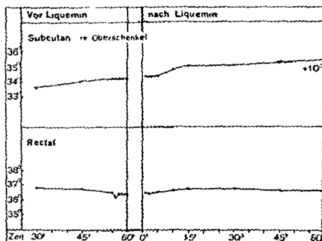
Patient	Therapieerfolg	Heparinwirkung auf Lipoproteine	
		feindispers	grobdispers
St. ♀	++	+ 9%	– 9%
K. ♀	++	+11%	–11%
H. ♂	++	+ 3%	– 3%
R. ♂	+	– 4%	+ 4%
D. ♂	–	–27%	+27%

Welche Interpretation dieser Erscheinung zu geben ist, wird zur Zeit geprüft. Eine rasche Entscheidung ist aber nicht leicht, weil Arbeiten auf dem Gebiet der Lipoproteine sehr exaktes Arbeiten erfordern – wir führen immer Doppelbestimmungen aus und verwenden nur Ergebnisse, die gleichlautend ausfallen –, weil die Lipoproteinanfärbung und die Auswertung der Streifen noch nicht voll befriedigen.

Gewebstemperaturmessungen. Diese führten zu besonders interessanten Ergebnissen.

Tabelle 5

Messungen mit dem Temperaturmeßgerät TE 3 bei einer 83jährigen Patientin. Nach 30 Minuten dauernder Vorbeobachtung der subcutanen und rectalen Temperatur erfolgt die Injektion von 2 cm³ Liquemin intravenös. Die Temperatur beginnt nach 6 Minuten anzusteigen, und nach 1 Stunde ist bei subcutaner Messung ein Anstieg von 1,0° C nachweisbar, während die rectale Messung nur eine Schwankung von 0,1° C zeigt



Aus dieser Aufstellung ergibt sich, daß die ambulanten Patienten über 10% weniger Versager aufweisen als die Spitalpatienten und daß die Zahl der fast oder ganz beschwerdefrei gewordenen rund 30% höher liegt. Mit anderen Worten, ambulante Patienten sprechen *im allgemeinen auf die Heparintherapie* besser an als Spitalpatienten, was wohl durch die durchschnittlich geringere Schwere der Krankheit und das um 7 Jahre geringere Durchschnittsalter zu erklären ist.

Um feststellen zu können, ob ein Unterschied der Heparinwirkung auf cerebrale Sklerose bzw. das Angina-pectoris-Syndrom vorhanden ist, wurden aus dem Gesamtmaterial die entsprechenden Fälle ausgezogen.

Tabelle 3

im Sektor ++ (stark gebessert) wieder um 10% schlechter. Praktisch keine Differenz besteht beim Sektor + (subjektiv gebessert). Im Sektor — (nicht beeinflußt) liegen die Zahlen um rund 5% höher. Bei den Patienten mit Angina-pectoris-Syndrom sind praktisch keine Differenzen mit dem Gesamtresultat vorhanden.

	Total 93 Fälle	Cerebralsklerose 22 Fälle	Angina-pectoris-Syndrom 67 Fälle
+++	13%	18%	12%
++	33%	23%	36%
+	34%	36%	34%
—	19%	23%	18%

Man kann also gewisse Differenzen der Heparinwirkung bei cerebraler Sklerose registrieren, aber sie sind nicht derart, daß man sagen könnte, Heparin wirke auf cerebrale Sklerose besser als auf das Angina-pectoris-Syndrom.

Da von *Keller* und anderen eine Einwirkung von Heparin auf die Hypertonie postuliert wird, wurde bei dem Beobachtungsmaterial auch der Blutdruck vor und nach Heparinbehandlung registriert. Unter 30 Patienten wurde bei 15 (50%) ein Erfolg gesehen. Die Fällung eines Urteils ist im Moment schwierig, um so mehr, als sich nicht übersehen läßt, inwieweit die übliche klinische Behandlung (Bettruhe usw.) die Resultate mitbeeinflußte.

Die in den drei Bildern demonstrierten Daten zeigen, daß die Atherosklerosetherapie durch Heparin eine beachtenswerte Bereicherung erfuhr.

2. Testmethoden zur Objektivierung der Heparinwirkung

Es wurden von uns bis jetzt folgende Möglichkeiten geprüft: 1. Ekg., 2. Gesamtcholesterin, 3. Bestimmung des cholesterinolytischen Vermögens, 4. Bestimmung der Blut- und Serumviskosität, 5. papierelektrophoretische Bestimmung der Lipoproteinverschiebungen im Blutserum, 6. Messung der Haut- und Gewebstemperatur, alles *vor* und in verschiedenen *Abständen nach* 2 cm³ i. v. Heparininjektion. Positive Resultate ergaben die intramuskulären und subcutanen Messungen der Gewebstemperaturen, ferner die Viskositätsmessungen des Blutes und teilweise die papierelektrophoretischen Lipoidbestimmungen.

Papierelektrophorese. Nach Hinweisen in der Literatur beginnen sich bei Atherosklerose die Lipoproteine im Gebiet der grobdispersen β-Proteine anzuhäufen, während im Gebiet der feindispersen α-Proteine ein Rückgang feststellbar wird (*F. M. Antonini* u. Mitarb., 1951/53; *R. Raynaud* u. Mitarb., 1952/53; *Ed. Benhamou* u. Mitarb., 1953; *J. P. Soulier*

Temperaturanstieg von 0,25° – bei Heparin 0,75° – erfolgt, während er bei intramuskulärer Messung ausbleibt (bei Heparin Anstieg um 0,25°); bei den rectalen Messungen ergeben Kochsalz wie Liquemin keine Differenzen

Physiologische Kochsalzlösung ist demnach, im Gegensatz zu den bisherigen Annahmen, kein inertes Placebo und dürfte für Studien zur Abklärung der Heparinwirkung bei Angina pectoris als Vergleichssubstanz voraussichtlich ungeeignet sein

Blutviskosität und Heparin. Wird der durch Heparin ausgelöste Temperaturanstieg im subcutanen Gewebe durch Gefäßerweiterung oder Herabsetzung der Blutviskosität ausgelöst? Da gewisse Beobachtungen für eine Änderung der Blutviskosität nach Heparin sprachen, wurde ein nach dem Prinzip des Hopplerschen Viskosimeters aufgebautes, automatisch registrierendes Gerät konstruiert und damit die Blutviskosität vor und nach Heparin gemessen[1].

Benhamou, Ed., *Amouch, P*, und *Chemla, Ed* Presse med 1953, 1725. – *Binder, M. J.*, *Kalmanson, G. M*, *Drenick, E. J*, und *Rosove, L.* J Amer med Ass 151, 967 (1953). – *Davis, D. H.*, und *Barritt, D. W.* Lancet 1954/I, 1187. – *Gruener, Alice*, *Hilden, T*, *Raaschou, F.*, und *Vogelius, H.* Amer J Med. 14, 433 (1953). – *Kaufmann, H.* Vortrag int. Tagg über Thrombose und Embolie, Basel 1954. – *Kroetz, C.*, und *Fischer, F. W.* Dtsch. med Wschr. 79, 653 (1954). – *Miller, H.*, *Zinn, W. J.*, und *Griffith, G. C.* Circulation (N.Y.) 6, 479 (1952) – *Port, M.*, *Katz, A*, *Hellman, E.*, und *Enselberg, C D.* Amer. Heart J. 45, 769 (1953) – *Raynaud R*, *D'Eshougues, J. R.*, *Pasquet, P.*, und *Cruel, S.* Presse méd. 1952, 1215. – *Raynaud, R*, *D'Eshougues, J R*, *Pasquet, P.*, und *Di Giovanni, S* Bull. Soc méd. Hôp. Paris 69, 394 (1953) – *Rinzler, S H*, *Travell, Janet*, *Bakst, H.*, *Benjamin, Z. H.*, *Rosenthal, R. L*, *Rosenfeld, S.*, und *Hirsch, Barbara B.* Amer. J. Med. 14, 438 (1953). – *Soulier, J P.*, und *Alagille, D.* Sem Hôp Paris 29, 3171 (1953) – *Thurnherr, A.*, und *Niederberger, W* Schweiz. med. Wschr 84, 285 (1954)

Zusammenfassung. Die Heparintherapie der Atherosklerose wurde an 93 Patienten 2–12 Monate lang verfolgt Die Ergebnisse sind sehr gute Resultate bei 36% (Ambulante von durchschnittlich 61,5 Jahren) bzw. 5% (Spitalpatienten mit Durchschnittsalter von 67,5 Jahren), gute Resultate bei 36% bzw 32%, nur subjektive Besserung bei 18% bzw 40% und negative Resultate bei 9% bzw. 22%

Die ambulanten Atherosklerosepatienten sprechen auf die Heparintherapie besser an. Da diese Gruppe ein niedrigeres Durchschnittsalter aufweist, scheint der Therapieerfolg bis zu einem gewissen Grad auch vom Alter abhängig zu sein, d. h. die besten Erfolge sind zu erwarten, wenn die Heparinbehandlung gleich bei Beginn der Atheroskleroseerkrankung einsetzt.

Da zur Beurteilung eines Atherosklerosemittels objektive Testmethoden noch fehlen, wurde versucht, solche auszuarbeiten Gewebstemperaturmessungen ergaben nach 2 cm³ Liquemin intravenös einen Anstieg der subcutanen Temperatur um 1,0° C, Injektion von 2 cm³ physiologischer Kochsalzlösung intravenös einen Anstieg von 0,4°. Physiologische Kochsalzlösung scheint demnach als Placebo zur Beurteilung der Heparinwirkung auf Atherosklerose kaum geeignet Blutviskositätsmessungen ergaben Absinken der Blutviskosität wenige Minuten nach Heparindarreichung für mindestens 24 Stunden. Elektrophoreseversuche zeigten, daß die Aufteilung der Lipoproteine des Serums erfolgversprechend ist, ein abschließendes Urteil zur Zeit aber noch nicht gegeben werden kann.

Résumé. La thérapie de l'athérosclérose par l'héparine eut lieu chez 93 patients pendant 2–12 mois Résultats très bons 36% des malades ambulants (âge moyen 61,5 ans) et 5% des malades hospitalisés (âge moyen 67,5 ans), bons 36% et resp. 32%, amélioration

[1] Eine nähere Beschreibung des Viskosimeters, das in der Ausstellung aufgestellt war, erfolgt an anderer Stelle Hersteller K. Klingelfuss, Basel, Spitalstraße.

H. Miller u. Mitarb. (1952), *M. J. Binder* u. Mitarb. (1953), *D. H. Davies* und *D. W. Barritt* (1954) kontrollierten bei Angina pectoris die Heparinwirkung mit Placebos – sie verwendeten meist physiologische Kochsalzlösung – und erhielten dabei mit Heparin und Placebos ähnliche Ergebnisse. Wir haben daher unsere Temperaturmessungen noch durch Einschaltung einer Placeboperiode erweitert und stellten fest, daß unter Einwirkung von 2 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung intravenös bei subcutaner Messung ebenfalls ein

Tabelle 6

Gewebstemperaturmessung vor und nach Placebo bzw. Heparin

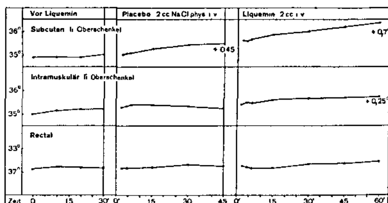
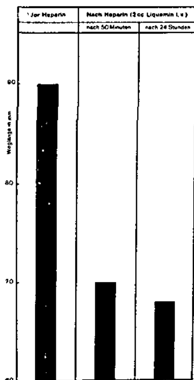


Tabelle 7

Blutviskosität, Herabsetzung durch Heparin. – Gemessen mit einem Viskosimeter nach *A. Thurnherr*, automatisch registrierend (Prinzip des Hopplerschen Viskosimeters) Bluttemperatur bei der Bestimmung 4 Minuten nach Beginn der Venenpunktion. Nach Injektion von 2 cm^3 Heparin i.v. ist ein deutlicher Rückgang der Blutviskosität feststellbar, der bis 24 Stunden anhält.



Emploi d'une association héparine-lipocaïque par voie sublinguale dans le traitement de l'athéromatose

J. Delga, P. Payrau et H. Laborit

Hôpital militaire du Val de Grâce, Paris (France)

Introduction. – Le polymorphisme de l'athéromatose témoigne de la multiplicité des facteurs intervenant dans l'établissement de cette maladie. *Hueper* (1) les a groupés en quatre classes contenant chacune des causes extrêmement différentes. Mais il semble bien admis actuellement que, quelle que soit l'origine initiale, le durcissement des vaisseaux se ramène toujours à une perturbation du métabolisme des lipides, l'athérome humain ne se caractérise-t-il pas par la présence dans l'intima de certaines artères d'un dépôt de nature d'abord uniquement lipidique ?

C'est pourquoi, l'étude de la perturbation apportée au métabolisme des lipides devait conduire à une thérapeutique efficace de l'athéromatose.

Il est d'ailleurs bien certain que ce sont les malades chez lesquels ce métabolisme des graisses est anormal qui sont le plus sujets à l'athéromatose: diabétiques, sujets atteints de néphrose, de xanthomatose, d'hypothyroïdisme. Les statistiques de *Lisa, Magiday, Galloway* et *Hart* (2) ainsi que les observations de *Dragstedt* (3) et coll. portant sur des chiens dépancréatés sont très démonstratives à cet égard.

Il semblerait à première vue que le cholestérol soit le constituant lipidique jouant le rôle le plus important. *Gibbs, Bulner et Bloor* (4), *White* (5), *Rabinowitch* (6) trouvent en effet qu'il y aurait un parallélisme entre la gravité de la sclérose et la teneur en cholestérol libre et estérifié du plasma. Ce point de vue est en accord avec la découverte d'*Anitschkow* (7) qui a pu provoquer chez le lapin une athéromatose expérimentale par simple ingestion d'un régime riche en huile cholestérolée.

D'ailleurs, il semble bien que l'importance donnée au cholestérol soit due uniquement au fait qu'il a été le plus étudié de tous les constituants lipidiques en raison de la simplicité d'exécution de son dosage. *Cook* et *McCullagh* (9) ont montré que s'il est assez aisé d'élever la cholestérolémie du cobaye il ne s'ensuit pas d'athéromatose. Il ne faut donc pas rendre ce seul constituant lipidique responsable de la maladie. Il semble en être de même des autres constituants des graisses sériques, car la composition des lipides sanguins ne paraît pas avoir une grande importance. L'analyse des lipides contenus dans l'aorte des malades atteints d'artériosclérose montra qu'ils ont sensiblement la même composition que ceux du plasma. Tout au plus, *Weinhouse* et *Hirsch* (10) et *Page* (11) trouvèrent-ils une diminution de la teneur en phosphatides dans les dépôts de l'intima. *McArthur* (12) a même enregistré une identité de composition dans le mélange séparé des acides gras. *Page* et *Bernhard* (13) obtiennent des résultats analogues dans les cas d'athéromatose expérimentale du lapin.

L'athéromatose, maladie de vieillesse, ne s'accompagne pas forcément d'hyperlipémie. *Page, Kirk, Lewis, Thompson* et *Van Slyke* (14) ont montré que parmi un grand nombre de sujets sains examinés, âgés de 29 à 90 ans, les variations d'âge n'avaient aucune influence ni sur la composition des lipides du plasma ni sur leur teneur. A noter aussi que l'hypertension essentielle, même lorsqu'elle est suivie d'athérosclérose, ne s'accompagne pas d'hyperlipémie (*Page, Kirk* et *Van Slyke* [15]).

Concluons donc en disant que s'il n'est pas possible d'établir une relation entre l'apparition des lésions d'athérosclérose ou leur importance d'une part, et la teneur en lipides du plasma ou leur composition immédiate d'autre part, le fait que cette dernière soit la même dans le sang et dans les vaisseaux permet de supposer que le plasma est à l'origine des dépôts de l'intima.

Les belles recherches de *Gofman* permettent de comprendre la formation de ces dépôts.

Machebœuf (16) a montré que les lipides se trouvent dans le sang sous forme de combinaisons protidiques assez lâches appelées cénapses, ce qui explique leur solubilité en milieu aqueux et leur inextractibilité par de nombreux bons solvants des graisses. *Gofman* a pu, par ultracentrifugation, mettre en évidence l'existence dans le sang d'au moins 10 classes de cénapses lipidoprotéidiques se distinguant

subjective seule: 18% et resp. 40%, négatifs: 9% et resp. 22% Les malades ambulants répondent mieux à l'héparine. Ceux-ci présentent un âge moyen moins élevé; il semble donc que les résultats dépendent aussi de l'âge du patient, c'est-à-dire de l'ancienneté de l'athérosclérose.

Nous avons essayé d'établir un test objectif permettant d'interpréter l'action des médicaments contre l'athérosclérose. La température sous-cutanée s'éleva de 1° C après 2 cm³ de liquémine i v et de 0,4° après 2 cm³ de solution physiologique i.v qui fut employée comme contrôle. La viscosité du sang diminua quelques minutes après l'injection d'héparine et cet effet se maintient pendant 24 heures L'électrophorèse montra également une modification des lipoprotéines du sérum.

Summary. Heparin treatment in atherosclerosis was observed in 93 patients during 2 to 12 months. The results are very good in 36% (ambulatory cases, average age 61,5) and 5% respectively (intern patients, average age 67,5), good in 36% respectively in 32%, only subjective amelioration in 18% respectively 40% and negative results in 9% respectively 22%. Ambulatory patients show a better response to heparin treatment. Because this group is lower in average age, the success of the treatment seems to depend also of age, i e. the best successes may be expected if heparin treatment is initiated right at the beginning of atheromatosis.

An attempt was made to work out objective tests for the evaluation of the efficiency of a drug in atheromatosis Measuring of the temperature in the tissues showed an increase of *1,0° C. after 2 cm³ liquemin i.v., and of 0.4° C. after physiologic saline i.v The latter, therefore*, seems not to be apt as a placebo for the evaluation of the heparin effect Measurements of the viscosity of blood showed a decrease a few minutes after administration of heparin for at least 24 hours. Tests with electrophoresis of serum lipoproteins seem to be successfull, but up to the present definite conclusions are not to be drawn

Diskussion

E. Deutsch, Wien (Österreich) *Thurnherr* hat sehr schone Einzelwirkungen des Heparins auf den Organismus gezeigt. Ich mochte fragen, welche Kriterien fur die klinische Besserung der Atherosklerose gewahlt wurden Es ist vor zu unkritischer Beurteilung zu warnen

Zur Kontrolle der Atherosklerosetherapie mit Heparin

(Ausstellung)

A Thurnherr, Basel (Schweiz)

Zusammenfassung. Es wird uber die subjektiven und objektiven Resultate an 80 mit Heparin behandelten Atherosklerotikern berichtet Übersicht uber elektrophoretische und viskosimetrische Messungen sowie uber die Gerinnungsverhaltnisse.

Contrôle du traitement de l'athérosclérose par l'héparine. Rapport sur les effets subjectifs et objectifs de l'héparine chez 80 athéroscléreux Aperçu des mesures électrophorétiques et viscosimétriques, ainsi que des conditions de la coagulation.

Survey of Results of Heparin Therapy in Atherosclerosis. The author records the subjective and objective results obtained in 80 atherosclerotic patients treated with heparin. The electrophoretic and viscosimetric measurements and the coagulation conditions are also surveyed.

Il restait à prouver l'action lipidoconversante de notre thérapeutique. *Nous avons pour* cela utilisé comme test les modifications apportées par notre association thérapeutique à la mobilité électrophorétique des cénapses lipidoprotéidiques sériques.

Pour réaliser nos essais, nous nous sommes inspirés de la technique décrite par *Rosenberg* (25): 10 mm³ de sérum sont placés sur une feuille de papier Whatman No 2 imprégnée de solution tampon au veronal et soumis à l'action d'un courant de faible intensité dans l'appareil à électrophorèse de *Machebœuf* et *Rebeyrotte*. Après un temps de sejour suffisant, les protides sont révélés par coloration avec le bleu de bromophénol et les lipides par coloration avec le soudan IV. Le detail de ces essais a été decrit par ailleurs (26).

Nous avons ainsi pu constater en comparant les images obtenues à partir de sérums provenant de sang prélevés avant et après traitement que:

1. L'action de notre association était immédiate Moins d'une heure après absorption de glossettes, la mobilité des cénapses lipidoprotéidiques était augmentée chez les sujets atteints d'athéromatose.

2. Bien qu'après absorption d'un repas riche en graisse suivie d'absorption de glossettes à base d'*héparine et de principe lipocaïque la lipémie soit plus élevée que normalement,* nous avons constaté une nette élévation de la mobilité électrophorétique. Ce résultat a été retrouvé dans tous nos essais. Il nous parait particulièrement important car il fixe le moment où l'imprégnation héparinique a le plus de chance d'être efficace. Il semble en effet que le passage des lipides à l'intérieur des vaisseaux doive se produire au moment où la lipémie est la plus élevée, la grandeur moléculaire des cénapses restant constante. C'est donc surtout au cours de l'hyperlipémie postprandiale qu'il faut administrer notre thérapeutique; le métabolisme des graisses sera *ainsi activé par le* principe lipocaïque et l'héparine empêchera la formation de grosses molécules.

3. L'action de l'héparine est rapidement réversible. La mobilité électrophorétique des cénapses ne tarde pas à diminuer et à revenir à l'état initial peu de temps après la cessation du traitement. Ceci montre la nécessité de réaliser une imprégnation continue et met en valeur, en raison de sa commodité, le mode d'administration choisi.

Comme nous l'écrivions dans l'article précité, ces résultats ont été obtenus avec une constance et *même une monotonie remarquables Le recul du temps n'a fait que les confirmer.*

4. Beaucoup moins constantes ont été les variations de la lipémie observée au cours du traitement. Peu de temps après l'absorption de glossettes, nous avons observé tantôt une élévation tantôt une diminution de la lipémie (déterminée par la technique de *Delsal*) Nous en rendons responsable l'action du lipocaïque qui peut, soit faciliter la destruction des graisses et provoquer alors une diminution de la lipémie, soit au contraire mobiliser les dépôts et *entraîner une élévation de la teneur en lipides du plasma* Mais après administration prolongée de la médication que nous préconisons, nous avons généralement observé une diminution parfois très importante de la lipémie qui a tendance à revenir à un niveau normal. Une baisse de la lipémie s'accompagnait toujours d'une diminution relativement plus importante de la cholestérolémie.

Les résultats des observations cliniques rapportées dans l'article précité (26) ont été *confirmés depuis, non seulement par leurs auteurs mais aussi ailleurs* (24). Nous indiquons ci-dessous quelques observations différentes.

Nous avons entrepris de vérifier les données précédentes par l'observation directe des artères telle que la permet l'ophtalmoscopie. Cette étude est encore en cours mais nous avons pu, d'une part explorer par la méthode électrophorétique l'état des lipides du sang chez un certain nombre de malades qui présentaient des signes ophtalmoscopiques certains d'artériosclérose, et d'autre part suivre, de visu, l'évolution de certaines manifestations d'artériosclérose oculaire soumises au traitement héparine-lipocaïque.

par leur coefficient de flottaison. Le coefficient de flottaison moyen augmente avec l'âge, est plus élevé chez l'homme que chez la femme (moins sujette que l'homme à l'athérosclérose), s'élève chez le lapin soumis à un régime (huile + cholestérol) provoquant un durcissement d[illegible]

[illegible] sanguines, elle est surtout fonction de la forme sous laquelle se trouvent dans le plasma les associations lipido-protéidiques.

Par conséquent, tout facteur pouvant agir sur la grosseur de la molécule agira aussi sur la formation des dépôts, donc sur l'évolution de l'athéromatose.

Or, *Gofman* a montré que les molécules lipoprotéidiques et génératrices d'athéromes (coefficient de flottaison S_f 12–20) sont détruites par l'administration d'héparine, substance dont *Hahn* (17), puis *Brown* (18) ont montré l'action clarifiante in vivo et in vitro sur le plasma chyleux. *Zinn, Field* et *Griffith* (19) ont constaté que le tréburon, succédané synthétique de l'héparine, avait une action analogue.

Mais il est un autre facteur d'athéromatose sur lequel nous voudrions attirer l'attention. C'est le facteur hormonal. L'action bienfaisante de l'iode, ce pain des vieillards, paraît être due à ses effets sur la sécrétion de la thyroïde, de même l'évolution de l'athérosclérose est aussi influencée par la testostérone (*Luden, Bruger* et *Wright* (20)). Il apparaît de plus, maintenant, que le principe lipocaïque extrait du pancréas par *Dragstedt* et coll., outre qu'il augmente la tolérance à l'insuline des animaux dépancréatés, empêche aussi chez ceux-ci le dépôt des graisses non seulement au niveau du foie mais aussi au niveau des vaisseaux ainsi que l'ont montré *Vermeulen, Dragstedt, Clark, Julian* et *Allen* (21). De plus, *Huber, Brown* et *Casey* ont trouvé au lipocaïque quelque efficacité dans la prévention de l'athérosclérose expérimentale du lapin.

Recherches effectuées

Les considérations que nous venons d'exposer concernant le métabolisme des lipides d'une part et la forme sous laquelle ces lipides se déposaient dans les vaisseaux d'autre part, nous ont conduits à préconiser en thérapeutique l'association de deux produits: l'héparine d'une part, en raison de son action dépolymérisante vis-à-vis des grosses molécules de cénapses lipido-protéidiques, le principe lipocaïque d'autre part, en raison de son action sur le métabolisme des lipides et sur la formation des dépôts.

L'utilisation du principe lipocaïque ne souffre aucune difficulté, ce polypeptide étant actif aussi bien par voie orale que par voie parentérale.

Il n'en est pas de même pour l'héparine. Ce polysaccharide est en effet inactivé par des ferments digestifs et ne peut être administré que par une voie différente. Or il importe que le traitement soit prolongé pendant longtemps puisqu'il s'agit de traiter un syndrome chronique. Il faut d'autre part qu'il soit continu car son action est rapidement et spontanément réversible ainsi que nous le verrons plus loin Enfin, cette imprégnation d'héparine ne doit pas être trop intense pour éviter une action néfaste sur le temps de coagulation sanguine.

C'est pour ces raisons que nous avons tenté d'utiliser la voie perlinguale Les premiers essais effectués nous ont montré qu'à moins d'utiliser des doses très élevées d'héparine (400 mg), l'action sur le temps de coagulation est sensiblement nulle. Ce résultat qui ne s'oppose pas complètement aux conclusions de *Litwins* et coll. (22) est cependant en accord avec celles de *Albrieux* et *Pereyra* (23). De même, *A. S. Albrieux, de Roca, Estefan, Pose* et *Paroli* (24) ont signalé ultérieurement que ni le temps de coagulation ni le taux de prothrombine n'étaient modifiés après administration d'héparine pendant plus d'un an à la dose de 100 mg par jour. *Zinn* et coll. aboutissent à la même conclusion (19). Nous avons vu que cette action négative de l'héparine administrée par voie sublinguale est particulièrement heureuse.

[1] On trouvera dans le Journal of Gerontology 1951, 105, un résumé des travaux de *Gofman* et coll.

Il restait à prouver l'action lipidoconversante de notre thérapeutique Nous avons pour cela utilisé comme test les modifications apportées par notre association thérapeutique à la mobilité électrophorétique des cénapses lipidoprotéidiques sériques.

Pour réaliser nos essais, nous nous sommes inspirés de la technique décrite par *Rosenberg* (25): 10 mm³ de sérum sont placés sur une feuille de papier Whatman No 2 imprégnée de solution tampon au véronal et soumis à l'action d'un courant de faible intensité dans l'appareil à électrophorèse de *Macheboeuf* et *Rebeyrotte*. Après un temps de séjour suffisant, les protides sont révélés par coloration avec le bleu de bromophénol et les lipides par coloration avec le soudan IV. Le détail de ces essais a été décrit par ailleurs (26).

Nous avons ainsi pu constater en comparant les images obtenues à partir de sérums provenant de sang prélevés avant et après traitement que:

1. L'action de notre association était immédiate. Moins d'une heure après absorption de glossettes, la mobilité des cénapses lipidoprotéidiques était augmentée chez les sujets atteints d'athéromatose.

2. Bien qu'après absorption d'un repas riche en graisse suivie d'absorption de glossettes à base d'héparine et de principe lipocaïque la lipémie soit plus élevée que normalement, nous avons constaté une nette élévation de la mobilité électrophorétique. Ce résultat a été retrouvé dans tous nos essais. Il nous paraît particulièrement important car il fixe le moment où l'imprégnation héparinique a le plus de chance d'être efficace. Il semble en effet que le passage des lipides à l'intérieur des vaisseaux doive se produire au moment où la lipémie est la plus élevée, la grandeur moléculaire des cénapses restant constante. C'est donc surtout au cours de l'hyperlipémie postprandiale qu'il faut administrer notre thérapeutique; le métabolisme des graisses sera ainsi activé par le principe lipocaïque et l'héparine empêchera la formation de grosses molécules.

3. L'action de l'héparine est rapidement réversible. La mobilité électrophorétique des cénapses ne tarde pas à diminuer et à revenir à l'état initial peu de temps après la cessation du traitement. Ceci montre la nécessité de réaliser une imprégnation continue et met en valeur, en raison de sa commodité, le mode d'administration choisi.

Comme nous l'écrivions dans l'article précité, ces résultats ont été obtenus avec une constance et même une monotonie remarquables Le recul du temps n'a fait que les confirmer.

4 Beaucoup moins constantes ont été les variations de la lipémie observée au cours du traitement. Peu de temps après l'absorption de glossettes, nous avons observé tantôt une élévation tantôt une diminution de la lipémie (déterminée par la technique de *Delsal*) Nous en rendons responsable l'action du lipocaïque qui peut, soit faciliter la destruction des graisses et provoquer alors une diminution de la lipémie, soit au contraire mobiliser les dépôts et entraîner une élévation de la teneur en lipides du plasma. Mais après administration prolongée de la médication que nous préconisons, nous avons généralement observé une diminution parfois très importante de la lipémie qui a tendance à revenir à un niveau normal Une baisse de la lipémie s'accompagnait toujours d'une diminution relativement plus importante de la cholestérolémie.

Les résultats des observations cliniques rapportées dans l'article précité (26) ont été confirmés depuis, non seulement par leurs auteurs mais aussi ailleurs (24). Nous indiquons ci-dessous quelques observations différentes.

Nous avons entrepris de vérifier les données précédentes par l'observation directe des artères telle que la permet l'ophtalmoscopie. Cette étude est encore en cours mais nous avons pu, d'une part explorer par la méthode électrophorétique l'état des lipides du sang chez un certain nombre de malades qui présentaient des signes ophtalmoscopiques certains d'artérioscléroses, et d'autre part suivre, de visu, l'évolution de certaines manifestations d'artériosclérose oculaire soumises au traitement héparine-lipocaïque.

– thrombose de la veine centrale de la rétine (2 fois),
– dégénérescence maculaire (2 fois),
– spasmes artériels avec crises d'amblyopie *transitoire ou de diplopie transitoire* (1 fois).

Les cinq fois l'examen électrophorétique a montré un lipidogramme constitué surtout et parfois exclusivement par des lipides liés aux *protides sous forme* de cénapses lents ou très lents, ce qui confirme les résultats publiés antérieurement.

La même recherche pratiquée sur des glaucomateux a donné des résultats variables

2. La thérapeutique héparine-lipocaïque par voie sublinguale *a été essayée chez 6 malades* (les 5 précédents et un malade artérioscléreux qui présentait une thrombose d'une branche de la *veine centrale* de la rétine) Les doses ont varié entre 40 et 100 mg d'héparine par jour répartis entre les repas, les doses du principe lipocaïque *étaient doubles de celles de* l'héparine.

ennes, les

qui présentait *des spasmes artériels* n'a remarqué depuis le début du traitement – il y a un mois – aucun accident de ce genre, ni amblyopie, ni diplopie transitoire. Mais l'expérience mérite d'être poursuivie plus longtemps.

– C'est dans les *thromboses* veineuses rétiniennes que les résultats paraissent jusqu'ici le plus intéressant. Dans un cas, les veines qui étaient très boudinées ont repris assez rapidement, en 4 semaines environ, un calibre normal, la circulation veineuse s'est rétablie

régressé et les veines ont pris un calibre à peu près normal.

Ces épreuves thérapeutiques doivent naturellement être amplifiées pour que leur valeur soit probante Mais ces premiers résultats joints aux constatations chimiques et cliniques rapportées ci-dessus semblent confirmer le rôle des cénapses lipoïdo-protidiques dans la pathogénie de l'artériosclérose et permettent d'envisager un *traitement* possible de cette affection ou du moins une *prévention* des accidents qu'elle entraîne.

1. *Hueper, W. C* Biol. Symposia 11, 1 (1945) – 2 *Lisa, J. R., Magiday, M., Galloway, J., et Hail, J. F.*: J. Amer med. Ass. 120, 192 (1942). – 3. *Dragstedt, L. R., Clark, D. E., Julian, O. C, Vermeulen, C., et Goodpasture, W C.* Surgery 1940, 8. – 4 *Gibbs, C. B. F, Bukner, E., et Bloor, W. R.*, New Engl. J Med. 209, 384 (1933) – 5 *White, P.* Bull. N.Y. Acad. Med 10, 347 (1934). – 6. *Rabinowitch, J. M.*: Ann. intern Med. 8, 1436 (1935) – 7. *Anitschkow, N.*: Beitr. path. Anat. 56, 379 (1913). – 8. *Menschick, W., et Page, J. H.*: Z physiol. Chem 218, 95 (1933) – 9 *Cook, R. P., et McCullagh, G. P.* Quart. J. exp. Physiol. 29, 283 (1939) – 10 *Weinhouse, S., et Hirsch, E. F.* Arch. Path. (Chicago) 30, 856 (1940). – 11 *Page, J. H*: Ann. intern Med. 14, 1741 (1941). – 12. *McArthur, C. S*

Biochem. J. 36, 559 (194

(1935). – 14. *Page, J. H.*,

Chem. 111, 613 (1935). –

(1936) – 16. *Machebœuf*

W. D., Proc. 18th int. Ph

Soc. exp. Biol. (N.Y.) 80,

33, 58 (1942). – 21. *Vermeulen, C., Dragsted, L. R., Clark, D. E., Julian, O. C*, et *Allen, J. C.* Arch. Surg. 44, 260 (1942). – 22. *Litwins, J., Vorzimer, J., Susman, L. N., Appelzweig, N.*, et *Etess, D. A.* Proc. Soc. exp. Biol (N.Y.) 77, 325 (1951). – 23. *Albrieux, A. S.*, et *Pereyra, C.* C. R. Soc. Biol. Montevideo 1953. – 24. *Albrieux, A. S., de Roca, F., Estefan, E. C., Pose, O.*, et *Paroli, P.*. Concours

méd. 1951, No 9, 857. – 25. *Rosenberg, I. N.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 80, 75 (1952). – 26. *Laborit, H., Delga, J., Baylon, J., Hugonot, H.,* et *Dechen, P.* Presse méd. 1954, janvier.

Résumé. De l'analyse des recherches effectuées sur les facteurs intervenant dans l'établissement de l'athéromatose, il résulte que l'apparition des lésions est toujours précédée d'une déviation au moins partielle du métabolisme des lipides. Les dépôts lipidiques prendraient leur origine dans le plasma. Mais ni l'importance des lipides plasmatiques ni leur composition immédiate ne permettent de comprendre la formation de ces dépôts. Celle-ci peut au contraire être expliquée par les recherches de *Gofman* qui a montré l'importance de la grandeur moléculaire des cénapses lipidoprotéidiques. D'autre part, il paraît bien établi que différents facteurs hormonaux peuvent influencer l'élasticité des tissus vasculaires. Les recherches de *Dragstedt* et coll. donnent au principe lipocaïque une grande importance à cet égard.

C'est en se basant sur ces considérations que nous avons préconisé une thérapeutique par un mélange d'héparine (dont l'action sur les grosses molécules lipidoprotéidiques est connue), associée au principe lipocaïque (dont l'action sur la lipémie et la mobilisation des dépôts lipidiques a aussi été démontrée).

Summary. Analysis of the research done on the factors involved in the establishment of atheromatosis indicates that the appearance of the lesions is always preceded by some degree of disturbance in lipid metabolism. The lipid deposits are thought to originate in the plasma. But neither quantity nor composition of the plasma lipids explain the formation of these deposits. The latter may be explained by the research work of *Gofman* who has shown the significance of the size of the molecule of the lipido-protein synapses. On the other hand, it seems to be well established that various hormonal factors may influence the elasticity of the vascular tissues. The research work of *Dragstedt* et al. emphasizes the great significance in this respect of the lipocaic principle.

With these considerations in mind we developed a therapy with a mixture of heparin (whose action on the large lipido-protein molecules is well known) associated with the lipocaic principle (whose action on lipæmia and mobilization of lipid deposits has also been demonstrated).

Zusammenfassung. Aus der Analyse der durchgeführten Untersuchungen über die Faktoren, die in der Entstehung der Atheromatose eine Rolle spielen, geht hervor, daß den organischen Schäden immer ein Stadium einer wenigstens partiellen Veränderung des Fettstoffwechsels vorangeht. Die Fettablagerungen würden aus dem Plasma stammen. Weder die Wichtigkeit der Plasmalipoide noch ihre unmittelbare Zusammensetzung erlauben, die Bildung dieser Ablagerung zu verstehen. Hingegen kann diese durch die Untersuchungen von *Gofman* erklärt werden, die auf die Wichtigkeit der Molekulgröße der Lipidoproteide hinweisen. Anderseits scheint es sicher zu sein, daß verschiedene hormonale Faktoren einen Einfluß auf die Elastizität des Gefäßgewebes ausüben können. Die Untersuchungen von *Dragstedt* u. Mitarb. weisen dabei auf die große Bedeutung des Lipocaicprinzips hin.

Gestützt auf solche Erwägungen, haben wir eine Therapie mit Hilfe einer Mischung von Heparin (dessen Wirkung auf die großen Lipoproteidmolekule bekannt ist) und Lipocaicprinzip (dessen Wirkung auf die Lipämie und auf die Mobilisation der Lipoidablagerung auch gezeigt wurde) vorgeschlagen.

Influence du dérivé de la dicoumarine sur l'athéromatose expérimentale

Z. Reiniš, J. Hrábáně, R. Vaněček et N. Mangakis

Clinique Médicale et Institut de Pathologie de l'Université Charles, Prague (Tchécoslovaquie)

Dans les travaux récents concernant la pathogénie de l'artériosclérose, une attention particulière est attribuée à l'héparine Il est intéressant de noter que cet anticoagulant d'origine naturelle manifeste son activité aussi dans le métabolisme des lipides et des protéines. C'est à *Gofman* et coll. que revient le mérite d'avoir démontré les qualités inhibitrices de l'héparine sur l'athéromatose expérimentale des lapins cholestérolés. Quant à l'artériosclérose humaine, l'action favorable de ce médicament a été confirmée par plusieurs auteurs.

Les anticoagulants de synthèse d'origine coumarinique sont utilisés de plus en plus dans le traitement des complications thromboemboliques sans que leur influence prolongée sur le métabolisme des lipoprotéides soit contrôlée. Les auteurs suisses *v. Kaulla* (3), *Pulver* (4), *Della Santa* (5) ont démontré l'abaissement du cholestérol total et de ses esters chez les lapins au cours de l'administration de tromexan, tandis que l'on n'a pas trouvé de modification notable de la cholestérolémie chez les malades traités par ce médicament

Dans l'intention d'éclaircir ce problème biochimique, nous avons étudié l'efficacité du pelentan (tromexan), de l'ester éthylique de l'acide 4,4-dioxycoumarinyl-acétique, sur l'athéromatose expérimentale. Chez les lapins cholestérolés pendant une période de plusieurs mois, nous avons contrôlé simultanément les taux des lipoprotéides du sang et l'image anatomo-pathologique. On peut supposer que les dérivés de la dicoumarine peuvent bloquer non seulement la production de la prothrombine dans le foie, mais aussi provoquer des troubles métaboliques au cours d'une administration prolongée.

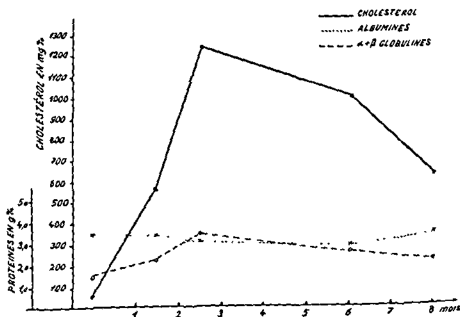


Fig. 1. Taux moyen du cholestérol total et des protéines sanguines chez les lapins cholestérolés et pelentanés.

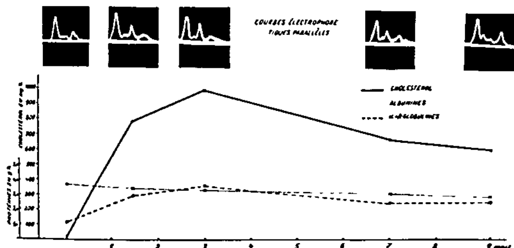


Fig. 2. Taux du cholestérol total et des protéines sanguines chez un lapin cholesterolé et pelentané (dose totale du cholestérol 133 g, du pelentan 18,2 g).

l'électrophorèse de *Tiselius* montraient les relations suivantes : les albumines s'abaissaient

de

de

Dans le groupe des animaux de contrôle, nous avons observé 20 lapins à peu près du même âge et du même poids, qui n'étaient nourris que par du cholestérol outre la nourriture naturelle. Au cours de 6 mois, ils recevaient 87 g de cholestérol en moyenne. L'accroissement moyen de leur poids était de 650 g. Le contrôle biochimique était pratiqué de la même manière que chez les lapins cholestérolés et pelentanés. La cholestérolémie totale s'élevait en moyenne à 950 mg% dans l'espace de 4 mois. Les protéines du sang étaient modifiées de telle sorte que les albumines s'abaissaient en moyenne de 4,1 g% à 3,6 g%, les α-globulines s'élevaient de 0,5 g% à 2,3 g%, les β-globulines de 0,5 g% à 1,3 g% (fig. 3 et 4). Les γ-globulines restaient normales. La tension artérielle prise à la fin de l'expérience oscillait vers 65 mm Hg.

Au point de vue anatomo-pathologique, la comparaison du premier et du deuxième groupe des lapins a démontré que le degré de l'athéromatose chez les animaux cholestérolés et pelentanés était plus accentué que chez les animaux seulement cholestérolés. Les diffé-

, du

tose

que l'application du pelentan accélère l'évolution de ces changements. Le maximum de cholestérol total et des lipoprotéides du sang chez les lapins pelentanés était atteint en 2 mois, chez les animaux seulement cholestérolés en 4 mois (fig. 5). Après l'élévation maximale des lipoprotéides sanguines, la cholestérolémie s'abaisse. Dans cette période, l'athérome évolue simultanément.

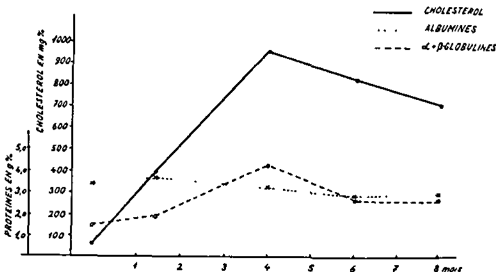


Fig 3 Taux moyen du cholestérol total et des protéines sanguines chez les lapins cholestérolés.

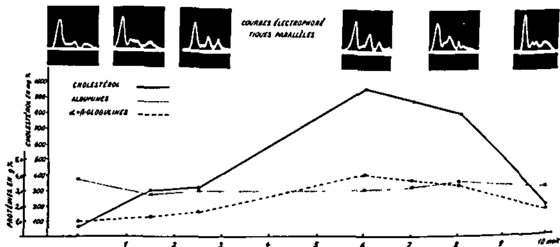


Fig. 4. Taux du cholestérol total et des protéines sanguines chez un lapin cholestérolé (dose totale du cholestérol 175 g).

Conclusions

Il y a plusieurs possibilités d'expliquer les résultats présentés.

1. Le dérivé de la dicoumarine pourrait protéger la résorption du cholestérol exogène dans le système digestif, mais il pourrait aussi bloquer son élimination par la bile ou par le gros intestin.

2. L'effet de la dicoumarine sur le foie peut être suivi non seulement de l'inhibition de la prothrombinogenèse mais peut être aussi démontré théoriquement par la production des lipoprotéines athérogènes. Il faut se rappeler que dans cette expérience on n'a utilisé que 35 mg de pelentan par kg de poids du lapin, tandis que la dose létale de ce médicament est 1000 mg/kg.

3. En appliquant ces expériences expérimentales sur la pathogénie de l'artériosclérose humaine, on peut conclure que l'application assez prolongée de ce médicament pourrait

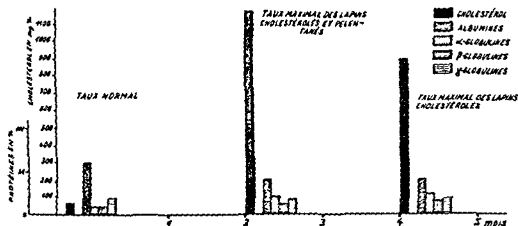


Fig. 5. Comparaison du taux normal et maximum du cholestérol total et des protéines sanguines chez les lapins cholestérolés et pelentanés.

accélérer l'évolution de ce processus même chez les hommes. C'est pourquoi l'attention doit être attirée sur l'action particulière des dérivés de la dicoumarine chez les malades atteints

1. *Gofman, I. W., Jones, H. B., Lyon, T. B., Lingren, F., Strisower, B., Colman, D., et Herring, V.:* Circulation (N.Y.) 1, 119 (1952). – 2. *Graham, D. M., Lyon, T. P., Gofman, I. W.:* Circulation (N.Y.) 5, 666 (1951). – 3. *v. Kaulla, K. N.:* Z. exp. Med. 114, 494 (1945). – 4. *v. Kaulla, K. N., et Pulver, R.:* Schweiz. med. Wschr. 78, 806 (1948). – 5. *Della Santa, R.* Schweiz. med. Wschr. 79, 195 (1949).

Résumé. En comparant les images biochimiques et morphologiques chez les lapins cholestérolés et pelentanés avec celles des animaux de contrôle, on peut en conclure que l'application prolongée du pelentan (tromexan) accélère l'évolution de l'athéromatose expérimentale.

Summary. The comparison of biochemical and morphological patterns was made in the group of cholesterol and pelentan (tromexan) fed rabbits and in the group of control animals. It has been demonstrated that pelentan long-term administration in cholesterol fed rabbits accelerates the evolution of experimental atheromatosis.

Zusammenfassung. Durch Vergleichung der biochemischen und morphologischen Resultate bei mit Cholesterol und Pelentan (Tromexan) ernährten Kaninchen und bei Kontrolltieren wurde festgestellt, daß protrahierte Pelentanverabreichung die Entwicklung der experimentellen Atheromatose fördert

Traitement des thromboses artérielles et des embolies par pelentan

Z. Reiniš

Clinique Médicale de l'Université Charles, Prague (Tchécoslovaquie) – Directeur: Prof. B. Prusil

Dans ce travail on traite des résultats obtenus par le traitement des thromboses artériel et des embolies dans 33 hôpitaux tchécoslovaques. On compare les malades traités p pelentan (l'ester éthylique de l'acide 4,4-dioxycoumarinyl-acétique) à ceux traités par d méthodes différentes. Indications du pelentan: embolies périphériques (113 malade thrombangéite oblitérante (357 malades) et artériosclérose oblitérante (212 malades) (v tableau 1–3). Dans les embolies traitées par cet anticoagulant de synthèse, 7,8% des patien

de contrôle quant à l'amputation et à la mortalité. Chez les malades souffrant d'artéri sclérose oblitérante, il n'y a pas de différence non plus quant à l'amputation, mais la mort lité était plus haute de 10% chez les patients de contrôle

Tableau 1
Embolies des artères périphériques

	Nombre de cas	Temps thérapeutique en moyenne (jours)	Conséquences en %	
			Amputation	Mortalité
Traitement				
par pelentan .	113	36,7	7,8	8,8
différent	111	22,2	17,1	45,8

Tableau 2
Thrombangéite oblitérante

	Nombre de cas (gangrène)	Temps thérapeutique en moyenne (jours)	Conséquences en %	
			Amputation	Exitus
Traitement				
par pelentan . .	357 (165)	30,5	11,2	1,4
différent	183 (15)	21,5	11,4	2,7

Tableau 3
Artériosclérose oblitérante

	Nombre de cas (gangrene)	Temps thérapeutique en moyenne (jours)	Conséquences en %	
			Amputation	Mortalité
Traitement				
par pelentan	212 (74)	28	15,5	2,3
différent	222 (28)	24,5	15,3	12,1

On peut en conclure que le traitement anticoagulant des complications thromboemboliques aiguës par pelentan a toujours du succès, particulièrement quand la thérapie est commencée à temps. Dans les cas d'oblitérations artérielles chroniques, on peut empêcher la thrombose concomitante tandis que l'artériosclérose ou la thrombangéite persiste. C'est pourquoi on ne peut pas, par cette méthode, empêcher la gangrène et l'amputation.

Résumé. On rapporte les résultats thérapeutiques obtenus chez 682 malades souffrant de thromboses artérielles et d'embolies. Le traitement anticoagulant par pelentan (tromexan) a le plus grand succès dans les maladies thromboemboliques aigues. Au contraire, la thérapie anticoagulante des oblitérations artérielles chroniques reste sans succès.

Summary. A report of pelentan (tromexan) therapy results of 682 patients suffering from peripheral arterial thrombosis and embolization is presented. This anticoagulant treatment was successfull in acute thromboembolic diseases but in chronical arterial obliterations failed to show significant improvement.

Zusammenfassung. Es wird über therapeutische Ergebnisse bei 682 Patienten mit arteriellen Thrombosen und Embolien berichtet. Der größte therapeutische Effekt von Pelentan (Tromexan) wurde bei akuten thromboembolischen Komplikationen beobachtet, während die langdauernde Antikoagulantientherapie bei chronischen arteriellen Obliterationen keinen deutlichen Erfolg gezeigt hat.

Encadrement clinique-pathogénique de la thrombose des artères *périphériques et son traitement par la voie intra-artérielle*

F. Pratesi

Institut de Pathologie Médicale de l'Université de Florence (Italie) – Directeur Prof. A. Lunedei

En étudiant la pathogénèse des thromboses on est souvent porté à fixer son attention sur le facteur cyto-humoral hématique.

Au contraire, et tout particulièrement lorsqu'il s'agit de maladies vasculaires périphériques, *ce facteur n'est qu'un aspect du problème et pas toujours le plus important.*

L'autre aspect, constituant presque toujours l'élément primitif déterminant ou déclen-

ment consister en une altération de l'intima. Cette altération constitue le premier épisode de l'affection de la paroi (inflammation séreuse avec modification de la substance cimentante des endothèles avec ou sans altérations fibrinoïdes, avec ou sans prolifération cellulaire) ou bien elle est la conséquence des processus qui se déroulent sous l'intima (athérome).

Quelques auteurs ont pensé que seules les conditions cyto-humorales hématiques sont suffisantes pour déterminer la coagulation intra-vitale du sang, alors que les parois vasculaires sont parfaitement intactes. A notre avis, cette opinion n'est guère acceptable, car si ces conditions devaient se vérifier, elles ne pourraient pas permettre la vie du malade.

C'est pourquoi, dans le Centre Angiologique de l'Institut de Pathologie Médicale de l'Université de Florence, on applique depuis passé 5 ans (plus de 300 malades traités pour des affections vasculaires, *tendant à l'occlusion thrombotique des artères) une thérapeutique*

intraartérielle à l'aide de produits destinés surtout à agir favorablement sur la pathologie de la paroi vasculaire.

Je crois inutile d'indiquer les avantages indiscutables que l'injection intraartérielle de médicaments offre dans de telles circonstances. Ces avantages sont surtout dus à ce que la plupart des remèdes lorsqu'ils sont injectés par voie intraartérielle acquièrent une activité pharmacologique locale tout à fait particulière, tant du point de vue quantitatif que qualitatif, comme je l'ai démontré moi-même avec mes collaborateurs *Ascione, Bozza, Nuti* et *Sciagrà*

Pour bien reconnaître la ligne à suivre dans ce traitement, il faut distinguer deux ordres de phénomènes

1. Les phénomènes morbides de la paroi vasculaire qui dans leur ensemble tendent à la formation de thrombus. Ces phénomènes constituent ce que nous pouvons appeler pathologie de la pré-thrombose, c'est-à-dire la pathologie vasculaire dans son sens le plus strict.

2. Les phénomènes qui – au contraire – sont seulement une conséquence de l'occlusion thrombotique, c'est-à-dire qui constituent la pathologie de la post-thrombose, sont l'expression de l'afflux insuffisant de sang.

Dans la pathologie de la pré-thrombose le remède qui nous a donné les succès les plus grands par voie intraartérielle, est un antihistaminique du groupe imidazolinique (l'antistine). Nous avons, les premiers, proposé ce remède il y a 4 ans pour la thérapie intraartérielle des maladies vasculaires.

Retenons que le système nerveux a non seulement une action vasomotrice, mais encore une fonction trophique, jouant un rôle particulier dans le déterminisme de la maladie des artères (artériopathie neurogène réflexe). Il vaudra mieux alors ajouter à l'antistine un sympathicolytique (priscol) et un ganglioplégique (pendiomide).

Au contraire, lorsque ce composant neurogène est absent, on pourra employer l'antistine seule, et alterner ces remèdes injectés par voie intraartérielle avec de l'hydrocortisone par la même voie.

En considérant la pathologie de la post-thrombose les problèmes sont, au contraire, presque tout à fait différents. C'est à ce moment, et non au cours des phénomènes considérés précédemment, que la vaso-motilité a une importance vraiment prédominante. Cette vasomotilité, cependant, ne doit pas être considérée seulement comme une vaso-constriction, mais aussi comme une vaso-dilatation

On a démontré que, dans certaines circonstances, une vaso-dilatation peut être sûrement un facteur d'aggravation du déficit circulatoire qui se manifeste après une occlusion thrombotique. Il y aura alors une ouverture des shunts artério-veineux périphériques (métartérioles et glomes neuro-myo-artériels de Masson).

Il faudra donc établir quel aspect de la vaso-motilité prévaut.

Si la vaso-constriction prévaut, les remèdes qui m'ont réussi par voie intraartérielle sont un sympathicolytique (la régitine) et un ganglioplégique.

Si, au contraire, la vaso-dilatation prévaut, l'emploi de la nor-adrénaline et de ses dérivés (norden) m'a paru plus efficace.

Entre la pathologie de la pré-thrombose et celle de la post-thrombose il existe certainement une phase intermédiaire que nous pourrons caractériser par le terme de pathologie de la thrombose dans son sens restreint.

Il existe une situation particulière, commune à presque toutes les maladies des artères et caractérisée par une évolution tout à fait aigue, par la variété de la symptomatologie douloureuse et par l'apparition de modifications objectives dans les parties les plus éloignées du membre.

Dans la situation ci-dessus (formation imminente du thrombus) ou dans celle qui suit immédiatement, les injections intraartérielles d'héparine, procaïne, acétylcholine, prostigmine quotidiennes ou même répétées plusieurs fois par jour nous ont paru particulièrement efficaces.

L'injection intraartérielle, loin d'agir exclusivement sur le système vasomoteur, intéresse au contraire bien plus intimement la structure et l'activité de tous les tissus.

Avec ce critère thérapeutique, dont l'application exige naturellement une évaluation précise des facteurs pathogéniques, nos résultats ont été très bons. Dans les derniers 100 cas traités, nous avons en effet obtenu un succès complet dans 98 cas. Dans 2 cas seulement, il fallut amputer le membre: dans 1 cas, la thérapie intraartérielle a été commencée lorsque la gangrène avait déjà atteint l'avant-pied, dans le 2e cas, un abcès dû au diabète était résistant à toute autre thérapie.

Le succès obtenu est dû principalement à la précocité de la thérapie qui peut offrir ainsi des possibilités de succès toujours croissantes dans les maladies vasculaires périphériques.

Pratesi, F.: La terapia endoarteriosa nelle malattie vascolari periferiche. Ed. Riv. Clin. Med., Firenze 1950; Minerva cardioangiol. (Torino) 2, 77 (1954). Terapia endoarteriosa e sistema neurovegetativo nelle vasculopatie periferiche. Relazione al 1° Simposio Internazionale di Angiologia, Torino 1954

Résumé. La thrombose n'est pas due uniquement à l'aspect humoral hématique, mais bien davantage aux altérations de la paroi vasculaire. Aussi traitons-nous depuis plusieurs années la thrombose des artères des membres en administrant par voie intraartérielle des remèdes censés agir sur les affections de la paroi vasculaire et capables de modifier les tissus à l'entour dont le métabolisme influence l'activité des vaisseaux plus petits.

Nous avons administré par voie intraartérielle, dans la phase préthrombotique, principalement deux médicaments: un antihistaminique de synthèse (antistine), et un sympathicolytique (la régitine) ou un ganglioplégique. Quand le thrombus est formé, le traitement d'urgence est l'application intraartérielle de l'association d'héparine, procaïne, acétylcholine et prostigmine.

Summary. Among the factors determining thrombosis, humoral blood factors should not be overrated, as is frequently done, but attention should rather be paid to changes in the vessel walls. These to our knowledge are primary factors either determining or initiating thrombosis. The author has for several years treated thrombosis of arteries of the extremities by intra-arterial application of drugs acting on the vessel walls and effective in modifying the tissues responsible for the normal function of the smallest vessels.

For this purpose the author has chiefly used two drugs with antiphlogistic effect which appeared most effective in a series of over 300 patients, i.e. a synthetic antihistaminic of the imidazoline type (antistin), and hydrocortisone. These two drugs were supplemented by a sympathicolytic imidazoline (regitin) or a ganglioplegic tetraethylammonium salt, or a noradrenalin drug or hyaluronidase, depending on the pathogenesis. In recently formed thrombi, intra-arterial administration of a combination of heparin, procain, acetylcholine and prostigmin appeared effective as emergency treatment.

Zusammenfassung. Der Autor vertritt die Ansicht, daß der humorale Gesichtspunkt bei der Feststellung der Thrombose häufig überwertet werde und daß den Veränderungen der Gefäßwände viel mehr Beachtung geschenkt werden sollte, da diese sehr häufig die Ursachen der Thrombose darstellen. Er verabreicht deshalb bei arteriellen Thrombosen seit einigen Jahren intraarteriell Medikamente, die auf die Veränderungen in den Gefäßwänden ein-

wirken und solches Gewebe beeinflussen, dessen Stoffwechsel fur die Aktivitat der kleinen Gefaße von Bedeutung ist.

Gemäß diesen Kriterien wurden bei mehr als 300 Patienten mit Gefaßerkrankungen folgende Medikamente intraarteriell verabreicht: In der präthrombotischen Phase zwei Medikamente mit starker antiphlogistischer Wirkung, ein Antihistaminicum (Antistin) und Hydrocortison. Je nach der Krankheitslage wird als Sympathicolyticum Regitin oder werden Ganglienblocker, Noradrenalin oder Hyaluronidase angewandt. Wenn der Thrombus sich frisch gebildet hatte, schien als Notfallbehandlung die intraarterielle Gabe einer Kombination von Heparin, Procain, Acetylcholin und Prostigmin angebracht.

Traitement par l'héparine intra-artérielle des thromboses artérielles des membres inférieurs

L. Mathieu, M. Remy, Cl Pernot et Yvonne Muller-Nordon

Service de Cardiologie des Hôpitaux de Nancy (France) – Dr L. Mathieu

L'héparine, sans action in vitro sur le caillot et théoriquement inefficace sur les thromboses constituées in vivo, se montre d'un effet médiocre lors du traitement des thromboses artérielles par voie veineuse.

Nous basant sur les travaux de *Honkamen* et *Elfving* qui expérimentalement ont obtenu par injections d'héparine une reperméabilisation du vaisseau oblitéré, nous avons depuis 1952 traité par injections intrafémorales d'héparine les accidents de thrombose aigue des membres inférieurs, greffés en général sur une artérite chronique de ce membre.

Technique

Cette thérapeutique n'a jamais été mise en œuvre d'une manière isolée et nous avons coutume d'injecter une ou deux fois par jour un mélange de 100 mg d'héparine avec 15 cm³ de procaïne à 1%, et 3 cm³ de procaïnamide à 10%.

Exceptionnellement, nous avons associé ce traitement local à une héparinothérapie générale (notamment dans les cas de phlébartérite), souvent nous y associons un traitement général vasodilatateur (micyl-papavérine, dilvasène, parfois hydergine).

Nous réalisons à l'ordinaire des séries de 8–12 injections intraartérielles.

Résultats

Résultats obtenus dans les cas de manifestations thrombosiques aigues ou suraiguës. – Nos résultats sont donnés d'une manière détaillée dans la thèse de l'un de nous (*Yvonne Muller-Nordon:* Thèse Nancy 1954, à laquelle nous renvoyons ceux que les détails des observations pourraient intéresser), et peuvent être résumés comme suit:

Sur 8 cas traités de la sorte, de poussées suraigues ou aigues de thrombo-artérite massive des membres inférieurs où l'amputation semblait inévitable dans un délai très rapproché, nous avons obtenu 6 fois une amélioration très rapide, avec réchauffement du membre intéressé, recoloration des téguments, disparition des lividités, limitation des placards de gangrène cutanée qui cicatrisent rapidement. Dans 4 cas, nous avons même pu noter la réapparition des battements artériels à la palpation. Dans les 6 cas d'amélioration immédiate et vraiment spectaculaire, les malades ont conservé leur membre atteint; tout au plus a-t-on dû deux fois amputer une phalangette.

2 cas ne réagirent pas au traitement : chez un de ces patients les injections n'ont du reste pu être poursuivies par suite de la constitution d'un hématome périfémoral.

Résultats obtenus dans les cas de poussée modérée d'ischémie. – Devant ces résultats nous avons étendu les indications du traitement à des malades atteints d'artérite à évolution rapidement progressive, d'apparition récente ou récemment aggravée par la survenue de troubles trophiques sérieux; nous avons eu l'occasion de traiter 11 malades de cette catégorie: 9 d'entre eux ont vu les signes d'ischémie disparaître; dans 4 cas, le réchauffement et la recoloration du membre ont été obtenus dès les trois premières injections. Dans les cas où les troubles trophiques donnaient lieu à des ulcérations, celles-ci ont cicatrisé très rapidement.

Il est plus rare que la rétrocession des signes s'accompagne d'une réapparition du pouls artériel: nous ne l'avons observée que 1 fois. De même dans 1 cas seulement, on a noté une augmentation de l'indice oscillométrique.

L'amélioration des troubles subjectifs est nette dans tous les cas : disparition des douleurs de décubitus contemporaines de l'ischémie, diminution de la claudication intermittente et augmentation du périmètre de marche.

Résultats obtenus dans l'artérite oblitérante chronique. – Ceci nous a décidés à étendre le traitement héparinique à des cas d'artérite chronique sans poussée évolutive notable. Nous avons ainsi traité 8 cas *où nous avons obtenu des améliorations fonctionnelles remarquables,* tant par la qualité que la longue durée des améliorations observées, et chez plusieurs malades revus 6 mois ou un 1 an après, on pouvait noter une persistance des progrès.

Cependant chez 2 patients une rechute sérieuse s'est produite, rendant l'amputation cette fois nécessaire.

Dans quelques cas, *nous avons alterné le traitement par injections intraartérielles d'héparine* avec les infiltrations lombaires de procaïne en laissant du reste par prudence un intervalle de quelques semaines entre chaque série de ces deux traitements.

Mode d'action

Nous ne saurions donner une explication univoque et valable de l'action de l'héparine: apport local d'une dose relativement importante d'héparine, action lipotrope ou antithrombosique, action angiospasmolytique, antagoniste du sympathique. Un travail récent d'*Audier* sur l'action favorable de l'héparinisation du chien avec ligature coronarienne est en faveur d'une action tissulaire directe. Nous avons vérifié que le test de tolérance à l'héparine n'était pas sensiblement modifié, ce qui n'est pas étonnant vu la faible quantité d'héparine injectée.

Inconvénients

Localement, nous avons vu survenir parfois en fin de traitement un petit hématome, une seule fois un hématome volumineux s'est opposé à la poursuite du traitement. En utilisant des aiguilles fines et en exerçant une compression locale un peu forte et prolongée après avoir retiré l'aiguille on évite, dans la grande majorité des cas, la constitution d'un placard d'infiltration périartérielle s'opposant à la poursuite des injections.

Conclusion

L'adjonction d'héparine aux médications vasodilatatrices injectées par voie artérielle a amélioré d'une manière remarquable les effets du traitement, non seulement dans les manifestations thrombosiques aiguës ou subaiguës compliquant l'artérite oblitérante des membres inférieurs, mais encore dans l'évolution même de celle-ci.

Résumé. Expérimentalement *Honkamen* et *Elfving* ont pu obtenir, après avoir réalisé des thromboses carotidiennes chez le lapin, par injections d'héparine au contact du caillot, une recanalisation artérielle faisant penser à une action thrombolytique du produit. Se basant sur ces résultats, les auteurs ont cherché à porter l'héparine au plus près du foyer thrombotique par injections intraartérielles pratiquées le plus souvent dans l'artère fémorale. Dans les thrombo-artérites aiguës ou dans les poussées évolutives graves chez des artéritiques chroniques, des résultats très favorables ont été acquis dans 6 cas sur 8 traités de la sorte. amélioration rapide de l'état circulatoire, réchauffement du membre, recoloration des téguments. L'amputation fut évitée. Dans des cas moins aigus mais sévères, on peut obtenir une rétrocession des troubles trophiques et la régression des manifestations fonctionnelles La méthode permet l'association avec divers médicaments vasodilatateurs ou sympathicolytiques.

with the blood clot, which suggests a thrombolytic action of the product. On the basis of these results the authors have tried to introduce heparin as closely as possible to the thrombotic site by intra-arterial injection, mostly into the femoral artery. In acute thromboarteritis and in severe attacks of chronic arteritis, very favourable results have been obtained in 6 out of 8 cases thus treated. rapid improvement of circulation, increase in temperature of the limb, restoration of skin color.

Amputation was avoided. In less acute but still severe cases, regression of the trophic disorders and of functional disorders can be achieved The method permits combined therapy with various vasodilating or sympathicolytic drugs.

Zusammenfassung. Bei experimentellen Carotisthrombosen am Kaninchen konnten *Honkamen* und *Elfving* durch direkte Injektion von Heparin in den Thrombus eine Rekanalisation der Arterie erreichen, was eine thrombolytische Wirkung des Produktes vermuten läßt.

Hautfarbe. Die Amputation konnte so umgangen werden In den schweren, aber weniger akuten Fällen konnte ein Zurückgehen der trophischen Störungen und der funktionellen Auswirkungen festgestellt werden. Die Methode gestattet die gleichzeitige Verwendung vasodilatatorischer und sympathikolytischer Mittel.

Discussion

continuous intraarterial heparinization by drip method, instead of giving intermittent injections. We also wanted to combine the heparinization, simultaneously or alternatively, with intraarterial administration of some vasodilator drugs, for instance priscoline

coline solution. Air embolism is avoided by means of a floating mechanism in the drip chamber.

The heparin and priscoline solutions are administered intraarterially by means of a polyethylene

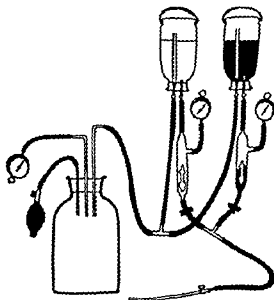


Fig. 1.

catheter introduced percutaneously by a technique invented for percutaneous arteriography by the roentgenologist *Seldinger*[1]. This technique permits the insertion of a catheter of the same size as the needle used for the arterial puncture A leader is inserted through the needle and the latter is then withdrawn. After that the catheter is threaded on to the leader and inserted into the artery. Finally the leader is withdrawn. Thanks to the small puncture lesion, leakage is avoided at the place where the catheter passes the vessel wall This method of intraarterial administration of heparin makes possible a continuous regional heparinization of the diseased arterial area

Sometimes it would seem essential to have the heparin dose diluted in a rather large quantity of saline through which frequent drips per minute may be given.

The catheter can be kept inserted in the artery without inconveniance for a rather long time. Complete immobilization of the patient during the drip treatment is not necessary thanks to the polyethylene catheter.

The method seems to be valuable not only in the conservative treatment of acute and subacute arterial occlusion but also to prevent thrombus formation subsequently to thrombendarterectomies and embolectomies or to graft operations for segmental arterial obstructions.

[1] Acta radiol (Stockh) 39, 368 (1953)

Sur le traitement anticoagulant des thrombo-artériopathies oblitérantes chroniques des membres

R. Breda
Clinique Médicale de l'Université de Milan (Italie) – Directeur: Prof. L. Villa

Depuis 1946, avec quelques collaborateurs, nous traitons les artériopathies oblitérantes chroniques des membres par les anticoagulants. Dans des communications précédentes (1947, 1949, 1951), nous avons signalé l'utilité et décrit la technique de cette thérapie. Après 8 années d'expérience et après avoir traité près de 200 malades, nous croyons que nos déductions sont objectives et dépourvues de l'engouement du moment.

A la base des artériopathies oblitérantes chroniques des membres, il y a exceptionnellement une hyperactivité primaire des facteurs plasmatiques de la coagulation ou, quelquefois, une augmentation des plaquettes (surtout dans les polycythémies). Dans la plupart des cas, il y a une altération de la paroi vasculaire résultant, dans les artérites oblitérantes, de facteurs constitutionnels, toxiques, allergiques, infectieux, etc., et dans les formes athérosclérotiques et diabétiques, de troubles du métabolisme des lipoprotéines. L'atteinte de la paroi vasculaire est accompagnée d'une altération de l'endothèle prédisposant à la thrombose locale. A ce facteur s'ajoute souvent une hypercoagulabilité sanguine, primitive ou secondaire, qui augmente la tendance à la coagulation intravasale. Mais souvent la composante

labilité.

Bien qu'il s'agisse d'une thérapeutique symptomatique, elle peut ralentir l'évolution de la maladie et entraîner même d'importantes rémissions.

Nous avons organisé un laboratoire, avec possibilité de traitement ambulatoire, propre à étudier l'état hémogénique et vasculaire des patients et à contrôler la thérapie. Ce service fonctionne depuis 1946 pour toutes les maladies thrombogènes exigeant des thérapies anticoagulantes (phlébopathies, artériopathies, cardiopathies), aussi bien pour les patients hospitalisés que pour ceux traités ambulatoirement ou à domicile.

Les malades souffrant d'artériopathies sont soumis, à des traitements périodiques durant 1–2 mois, répétés de 2–5 fois par an, selon la gravité du cas et selon l'avantage que l'on retire de l'hypocoagulabilité provoquée. En tout cas, nous ne pratiquons jamais moins de deux cures par an et nous conseillons aux patients de poursuivre le traitement, même s'il y a une améliora

traitement avait été

leur état, de telle so...

difficulté. Chez certains patients, dont l'état s'aggravait rapidement lors de l'interruption du traitement, celui-

conseillons une inter

injections profondes,

pendant l'état d'hypocoagulabilité, à cause du danger d'hématome local.

Chez les patients qui présentent des altérations rénales ou une tendance à l'hypertension, nous cherchons à espacer le plus possible les périodes de traitement aux dérivés coumariniques ou à la phénylindanedione, dans la crainte qu'à la longue ceux-ci ne portent atteinte aux reins meiopragiques.

Ces maladies étant chroniques, nous préférons utiliser comme anticoagulants des produits abaissant l'activité prothrombinique et pouvant être administrés per os. Ceux qui ont une action de longue durée sont les plus indiqués à cet effet: le dicoumarol nous a donné de bons

résultats et il a été utilisé pendant une longue période, ensuite nous avons préféré le marcoumar qui a un effet très prolongé et uniforme. Dans les cas ou un commencement rapide de l'action était opportun et dans ceux où une interruption rapide de l'effet anticoagulant pouvait s'avérer nécessaire, nous avons choisi le tromexan. La phénylindanedione nous a paru un médicament peu hémorragipare et il a été employé chez beaucoup de patients traités en hôpital ou ambulatoirement. Chez quelques sujets, on a remarqué, après un certain temps, une hyposensibilité à l'action de ce produit. dans ces cas on doit augmenter la dose d'entretien.

Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique latente, tous ces produits sont dangereux et les contrôles du temps de prothrombine doivent être fréquents.

La détermination de l'activité prothrombinique, par la méthode de Quick modifiée, nous a paru adéquate et aisée; les contrôles ont été faits tous les 2 jours au début, puis tous les 3-8 jours lorsque la dose d'entretien était déterminée.

Nous avons aussi intercalé des traitements à l'héparine ou aux héparinoïdes chez les patients où l'action de l'héparine sur les lipides était désirable et dans les cas où il n'était pas possible de contrôler le temps de prothrombine. Lorsqu'il s'agissait d'un traitement prolongé, nous avons préféré utiliser la voie sous-cutanée profonde, en employant de l'héparine pure en solution aqueuse à 25%, et la voie intramusculaire, avec de l'héparine à 40% associée à un vasoconstricteur; nous nous sommes servis de ces deux voies lorsque nous avons utilisé le thrombocide-dépôt Contrairement à ce que certains auteurs ont dit, nous avons constaté que l'administration sous-cutanée et intramusculaire de l'héparine ou des héparinoïdes est bien tolérée; les hématomes à l'endroit de la piqûre ont été peu fréquents et généralement insignifiants. Il est toutefois nécessaire de faire des contrôles du temps de coagulation pour établir la dose thérapeutique de chaque sujet tous les 2 jours au début, ensuite tous les 3-4 jours pour pouvoir reconnaître toute variation éventuelle de la sensibilité.

Dans les cas sérieux nous avons appliqué en même temps des thérapies fibrinolytiques: la trypsine cristallisée, que nous avons administrée par voie intraveineuse, ne nous a donné que des avantages modérés, les extraits pancréatiques à action fibrinolytique nous ont paru, peut-être, un peu plus efficaces. On a obtenu des améliorations passagères, en provoquant des chocs avec des vaccins ou d'autres pyrétogènes, mais tous ces moyens n'ont pas engendré d'améliorations persistantes dans les formes évoluant rapidement et d'une manière défavorable (sujets soumis les années précédentes à des sympathicectomies)

Nous avons utilisé alternativement, ou associé dans les cas graves, différentes thérapies dont on a signalé l'efficacité vasodilatateurs très actifs, hormones sexuelles, produits ayant tendance à modifier le métabolisme des parois vasculaires (facteurs lipotropes, vitamine E), thérapie intraartérielle (antistine, ATP, acide nicotinique, acétylcholine, novocaïne, hydrocortisone, etc) Pour la plupart des patients, nous avons requis aussi l'avis du chirurgien, suivi, le cas échéant, de l'intervention (surtout sympathicectomie lombaire)

Bien entendu nous avons pratiqué la thérapie étiologique dans tous cas où l'indication était posée

Le fait d'avoir expérimenté plusieurs thérapies et d'avoir suivi les malades pendant une longue période nous permet d'évaluer d'une manière assez précise les résultats obtenus par les traitements anticoagulants L'évaluation a été faite en nous basant sur les comportements des douleurs spontanées, des altérations trophiques, du temps nécessaire pour provoquer la claudication intermittente ainsi que sur les variations oscillographiques et de la température cutanée

En 1951 nous avons communiqué les résultats, portant sur 81 cas, résumés dans le tableau suivant

Tableau 1
Thrombo-artériopathies oblitérantes chroniques des membres*

	No des cas	Améliorés	Inchangés	Aggravés
Artérites oblitérantes (thromboangéites du type Buerger, thromboartérites chroniques idiopathiques, etc.)	48	38 (79,16%)	4	6
Formes athérosclérotiques	28	20 (71,4%)	3	5
Formes diabétiques	5	4 (80%)	1	0
	81	62 (76,54%)	8 (9,87%)	11 (13,58%)

* Sauf les sujets parvenus dans notre service avec gangrène très étendue.

Les améliorations ont porté soit sur la fonction soit sur les symptômes objectifs.

La maladie de plusieurs de nos malades était assez grave Sur une casuistique analogue nous n'avons pas pu atteindre, dans l'ensemble, le 76% d'amélioration au moyen d'autres thérapies (anticoagulants exclus).

Notre expérience actuelle porte sur 200 observations, y compris les sujets traités une seule fois Nous pouvons confirmer les bons résultats obtenus en 1951 Mais des considérations particulières doivent être faites sur les malades traités pendant des années ou suivis assez longtemps.

Certains sujets, au début, ont répondu favorablement aux anticoagulants et n'en ont plus tiré d'avantage par la suite. On a observé ce comportement surtout parmi les patients qui s'étaient montrés peu sensibles au début du traitement.

Notre casuistique est encore à l'étude; les données analytiques y relatives feront l'objet d'un travail ultérieur avec nos collaborateurs, nous signalons dès à présent que, *si les sujets* vieillissent et la durée de la maladie augmente, le pourcentage des résultats favorables subit forcément un abaissement relatif

art

mi

et on doit faire appel aussi à d'autres méthodes. C'est pour cela que nous travaillons en *collaboration avec les chirurgiens*

Il y a pourtant des cas dans lesquelles il faut donner la préférence à la thérapeutique anticoagulante. Les artériopathies oblitérantes chroniques des membres sont l'expression de troubles de l'organisme entier et dans plusieurs cas l'atteinte des artères viscérales est remarquable. Grâce aux anticoagulants nous ralentissons même l'évolution des artériopathies cérébrales, coronariennes, mésentériques, etc., et nous pouvons en prévenir les complications thrombosiques. Il faut encore noter que les athérosclérotiques sont souvent des cardiaques: dans cette condition on sait qu'il y a prédisposition à la thromboembolie, qui est fortement

a

a'

pas oublier que les injections intra-artérielles peuvent aggraver l'altération de l'endothélium vasculaire; dans les 200 cas que nous avons soignés il y en a 7 de syndrome de Leriche et plusieurs d'autres dont les artères étaient presque introuvables à la racine du membre.

En conclusion, la thérapie anticoagulante dans les artériopathies chroniques des membres offre des avantages dans un grand nombre de cas, elle est souvent préférable à d'autres thérapies: il est d'intérêt social d'organiser des services pour pratiquer le traitement anticoagulant sur une large échelle.

Breda, R., Bernardi, R., et *Fasoli, A.* Atti VII. Congr. Soc. it Emat., Pavia 1947, p 290 – *Breda, R.*, et *Bernardi, R.*: Atti IX. Congr. Soc. it Emat., Napoli 1949, p. 55. – *Breda, R., Bernardi, R., Vergani, G.*, et *Ferrari, A.*, C. R. 3e Congr Soc int. europ. Hémat., Rome 1951, p. 663.

Résumé. Se basant sur les résultats obtenus sur 200 patients souffrant d'artériopathie oblitérante chronique, l'auteur arrive à la conclusion que les traitements anticoagulants, exécutés pendant 1–2 mois et répétés 2–5 fois par an, ont pour résultat une amélioration fonctionnelle importante et des rémissions de la symptomatologie objective

Il s'agit d'une thérapeutique symptomatique, elle est particulièrement indiquée chez les malades qui présentent aussi une participation notoire des artères viscérales.

Il paraît aussi très utile d'associer ou d'alterner les anticoagulants avec d'autres cures médicales ou chirurgicales.

Il est d'un intérêt général d'organiser des services spécialisés afin de permettre à un grand nombre de patients atteints d'artéropathie oblitérante chronique de suivre des traitements prolongés d'anticoagulants

Summary. 200 patients affected by chronic obliterating peripheral arterial disease received anticoagulant therapy over 1–2 months twice to five times a year, and showed improvement of function and physical signs.

This is, however, a symptomatic therapy, it is especially indicated for patients with severe involvement of the visceral arteries

To associate or alternate anticoagulants with other medical or surgical treatments proved to be very useful.

It is of public interest to create specialized units in order to allow a great number of patients with chronic obliterating arterial disease to receive prolonged periods of anticoagulant therapy.

Zusammenfassung. Aus seinen Erfahrungen bei 200 Patienten mit chronischen peripheren obliterierenden Arteriopathien schließt der Autor, daß die antikoagulierende Behandlung – während 1–2 Monaten durchgeführt und 2–5mal im Jahr wiederholt – eine bemerkenswerte funktionelle Besserung bewirken und zu Remissionen der objektiven Symptome führen kann.

Es handelt sich um eine symptomatische Therapie, sie ist besonders bei Patienten indiziert, die eine schwere Mitbeteiligung der visceralen Arterien zeigen.

Desgleichen hat es sich bewährt, die Anwendung von Antikoagulantien mit anderen medizinischen oder chirurgischen Methoden zu kombinieren oder mit diesen abzuwechseln.

Von allgemeinem Interesse wäre es, spezialisierte Abteilungen zu schaffen, die diese protrahierte antikoagulierende Behandlung an einer großen Anzahl von Patienten mit chronischen obliterierenden Arteriopathien durchzuführen hätten.

Unblutige Stopplokalisation und Kollateralenbeurteilung bei Arterienverschlüssen

F. Kaindl

Zweite medizinische Universitätsklinik Wien (Österreich) – Vorstand: Prof. K. Fellinger

Die Lokalisierung eines Verschlusses in einer größeren Arterie, die für ein chirurgisches, aber auch konservatives therapeutisches Vorgehen stets von Wichtigkeit ist, gelang mit genügender Genauigkeit bis vor kurzem nur mit der Arteriographie. Sie liefert auch bei der Serientechnik stets nur ein anatomisches Momentanbild, dieses genügt vollkommen zur Lokalisation der Strömungsunterbrechung, läßt aber nur bedingte Rückschlüsse auf das funktionelle Verhalten überbrückender Kollateralbahnen ziehen. Erst durch die von uns mit der entsprechend adaptierten *Jankerschen* Apparatur entwickelte Arteriokinematographie kann auch die Kollateralenfunktion für das Auge sichtbar gemacht werden.

Allen anderen Methoden haften zum Teil beträchtliche Fehlermöglichkeiten an, die ihre Brauchbarkeit für die Routineuntersuchung nicht schmälern, für die exakte Diagnostik jedoch nicht uneingeschränkt anwendbar machen.

Nachteile der blutigen Arteriographie sind die Schmerzhaftigkeit des Eingriffes, die gelegentliche Jodüberempfindlichkeit sowie die Undurchführbarkeit bei kardialer Dekompensation, Leber- und Nierenparenchymschädigung.

Die rheographische Technik dagegen belästigt den Patienten nicht und kann jederzeit bedenkenlos durchgeführt werden.

Das Prinzip dieser Methode besteht in der Registrierung von Widerstandsschwankungen, die durch die arterielle Pulswelle mit der besseren Leitfähigkeit in einem hochfrequenten Wechselstromfeld auftreten. Dadurch werden pulssynchrone Kurven geformt, deren Amplitude und Gestalt einen umfassen-

... in Ohm ausgedrückt werden

Werden die Elektroden ringförmig am proximalen und distalen Ende einer Extremität oder eines ... bare Meßstrom in der Achsen- ... e zur qualitativen Beurteilung ... ä. m. dient. Ist die den Strom emittierende Elektrode dagegen in einen Zielstab umgewandelt, demgegenüber die Sammelelektrode postiert wird, so wird nur eine ganz umschriebene Gefäßstrecke vom Strom in der Querrichtung durchflossen. Diese gezielte Querrheographie kann nun zur exakten Lokalisation einer Strömungsunterbrechung herangezogen werden

Es wird das Elektrodenpaar von proximal nach distal zu verschoben und genau die Stelle fixiert, an der die Pulskurve verschwindet.

Im Normalfall nimmt z. B. am Oberschenkel die rheographische Kurve von der Leiste nach distal an Höhe ab, was durch das Tiefertreten des Gefäßes mit den größeren Kurzschlußmöglichkeiten bedingt ist. Immer aber bleibt die typische Kurve mit dem steilen systolischen Anstieg, dem engen Kurvengipfel und der exakt ausgeprägten Nachwelle erhalten.

Ist dagegen eine Strömungsunterbrechung vorhanden, so verschwindet am Beginn des Stopps jeglicher Kurvenausschlag. Sind am distalen Stoppende genügend viele Kollateralen eingemündet, so werden sie durch das Wiederauftreten von allerdings stark deformierten »Kollateralkurven« sichtbar gemacht.

Außerdem gelingt es mit dieser Technik auch sofort festzustellen, ob der Verschluß embolisch in Gefäßen mit normaler Wandbeschaffenheit erfolgt ist, oder ob das Arterienrohr schon endangitisch bzw. sklerotisch verändert war und die Strömungsunterbrechung als

arteriosklerotische Thrombose angesprochen werden muß. Im *Falle* des normalen, nur embolisch verschlossenen Arteriensystems findet sich bis zur Strömungsunterbrechung eine normale Kurve, wie sie oben [illegible] wurde. Ist bereits eine anatomische Wandveränderung vorhanden, so erschei[illegible] dadurch verändert, daß die Nachwelle im katakroten [illegible] amplitudenverkleinert, der Anstieg abgeschrägt, der [illegible] gegen die Diastole zu verschoben und die Nachwelle fehlt.

Von der gleichen Wichtigkeit wie die Feststellung der Strömungsunterbrechung ist die Beurteilung der überbrückenden Kollateralbahnen

Es ist bekannt, daß die arteriosklerotische T[illegible] in der Regel langsamen [illegible] Ausbildung eines mehr ode[illegible]

[illegible] rschend ein, so daß dann [illegible] ähnlich, nur mit dem [illegible]

bei entsprechender Therapie [illegible]
Grund hierfür kann mit der rheographischen Methode [illegible] dem Verschluß fehlt distal der Verschlußstelle praktisch jede Kurve als [illegible] kein pulsierendes Einströmen von Blut in den Meßbereich erfolgt. Wird nun sofort das zugehörige sympathische Nervengeflecht blockiert, so treten bei der Embolie des jüngeren Menschen wieder deutlich nachweisbare Pulsationen auf, es wird somit der reflektorische Gefäßspasmus beseitigt und die Peripherie – wenn auch zunächst noch ungenügend, d. h. nur für die absolute *Ruhe* noch ausreichend – mit Blut versorgt. Durch entsprechende Ausweitung und Ne[illegible] wird schließlich wieder eine gute Funktionstüchtigkeit errei[illegible] meist nachweislich nach der Blockade nichts [illegible] len [illegible] in geringem Ausmaß möglich, [illegible] sa[illegible]

[illegible] Verschlußstelle gestattet also einen umfassenden Einblick in [illegible] r Kollateralen und somit auch die Beurt[illegible] sie eignet sich zur laufenden Überprüfung therapeutischer Maßnahm[illegible]

Zu[illegible]
Regi[illegible]
verm[illegible]
der g[illegible]
heit[illegible]
der [illegible] den Patienten [illegible]
sp[illegible] den. Die Ableitungen
d[illegible]
b[illegible]

[illegible]

courbes obtenues nous pe[illegible]
à la circulation sanguine, la fonction des collatérales, [illegible]

diculairement à l'axe de l'extrémité, on peut localiser exactement le stop. Les dérivations en aval de l'obstacle donnent une notion de la fonction des collatérales.

Summary. The rheographic technique for the evaluation of arterial alterations is based on the registration of fluctuating resistance in a high-frequency alternant current field, caused by the rhythmic influx of blood. The analysis of the curves allows extensive conclusions on the state of the vessel walls, on the elasticity, on the obstacles in blood flow, on the function of the collaterals etc. A stop in the blood flow can be located exactly by putting the electrodes perpendicularly to the limb; the derivations below the stop indicated the worth of the collaterals.

Résultats comparatifs des thérapeutiques du ramollissement cérébral, par thrombose et par embolie

D. Furtado et Miranda Rodrigues

Service de Neurologie des Hôpitaux de Lisbonne (Portugal) – Directeur. Prof. D. Furtado

La thérapeutique des ictus vasculaires cérébraux, qui toujours dépendait des différentes doctrines pathogéniques, est encore aujourd'hui un problème difficile à résoudre. Les auteurs classiques, partant d'une conception simpliste, admettaient que le ramollissement cérébral était seulement la conséquence d'une obstruction mécanique d'un vaisseau par thrombose locale ou embolus détaché Les vasodilatateurs étaient alors les seuls médicaments concevables pour le traitement de la thrombose ou de l'embolie cérébrale. Nous avons établi que la doctrine classique de la pathogénie du ramollissement cérébral ne pouvait pas être maintenue. En effet, le ramollissement cérébral ne peut plus être envisagé, actuellement, comme la simple conséquence d'un processus d'occlusion mécanique vasculaire, mais plutôt comme le résultat d'une pathogénie complexe dans laquelle interviennent toujours des facteurs multiples et variés

L'obstruction du vaisseau par un thrombus ou une formation embolique n'est pas la condition nécessaire et suffisante pour la formation d'un ramollissement cérébral (*Ley*). Celui-ci n'existe qu'au moment où, dans le territoire de distribution du vaisseau cérébral, il y a un déficit circulatoire suffisant pour provoquer l'anoxie et la nécrose du parenchyme cérébral

Ce déficit circulatoire peut être provoqué par des facteurs multiples, organiques et fonctionnels, cérébraux et extra-cérébraux

La pathogénie du ramollissement cérébral nous apparaît donc comme un processus complexe, et par conséquent très peu approprié à l'application d'un schéma thérapeutique rigide et simpliste. Les facteurs organiques qui ont de l'influence sur le débit circulatoire cérébral sont surtout les lésions des parois vasculaires. Elles ont non seulement une action mécanique limitant le calibre du vaisseau, mais elles altèrent aussi l'équilibre hémodynamique de la circulation et troublent en même temps les mécanismes vasomoteurs cérébraux.

Parmi les facteurs fonctionnels, on doit mettre en relief non seulement le spasme vasculaire mais aussi la vasodilatation avec stase qui, bien que de sens contraires, peuvent mener à une anoxie identique, suffisant à provoquer la nécrose du parenchyme.

Parmi les facteurs extra-cérébraux, la première place est sans doute occupée par les déséquilibres de la tension artérielle, soit élévation, soit abaissement soudain. Dans la plupart

des cas, ces variations tensionnelles sont en rapport avec des affections cardiovasculaires. *Wilson* a vérifié tout récemment la présence de signes d'insuffisance cardiovasculaire dans 83% des cas d'apoplexies.

Les troubles des réflexes régulateurs de la tension artérielle, à point de départ sinus-carotidien, cardio-aortique, pulmonaire, etc , ont probablement aussi une influence sur la pathogénie du ramollissement cérébral, par répercussion sur la circulation du cerveau

Enfin, comme facteur extra-cérébral, on doit aussi mentionner l'état de la coagulabilité sanguine. Son importance n'est pas encore tout à fait établie. Dans un travail récent, *Mahoudeau, Daum* et *Dubrisay* ont vu que la coagulabilité sanguine s'élève au cours du premier jour après l'ictus, pour diminuer au cours du 2e ou 3e jour suivant et s'élever ensuite à nouveau progressivement, cette élévation étant plus marquée dans l'embolie que dans la thrombose.

On comprend maintenant, combien le choix de la thérapeutique est difficile pour chaque cas particulier, dans l'ignorance où nous sommes si fréquemment de la nature du facteur pathogénique principal en cause

La valeur d'une thérapeutique du ramollissement cérébral est donc très difficile à estimer, étant donné que nous ignorons quel aurait été l'avenir du malade, si sa maladie avait suivi son évolution naturelle.

Notre étude concerne 60 cas de ramollissement cérébral provoqués par thrombose ou par embolie. Dans 20 cas, nous avons employé seulement la thérapeutique vasodilatatrice, avec acétylcholine, aminophylline et acide nicotinique ou dérivés. Dans 20 autres cas, nous avons infiltré le ganglion stellaire, ou réséqué le sympathique cervical Dans les derniers 20 cas, *nous avons essayé la médication anticoagulante au tromexan, associé parfois à une médication* vasodilatatrice.

Le 90% des cas était constitué par des thromboses vasculaires, l'âge des malades oscillant

évalués immédiatement et après un délai prolongé. Les résultats immédiats, considérés comme favorables, furent ceux qui, après une application répétée et suffisante de la thérapie, étaient accompagnés d'une rémission, que l'on ne pouvait raisonnablement pas atteindre sans notre intervention. Nous avons donc usé d'un critère très strict et admis comme favorables seulement les cas tout à fait incontestables

Quant aux résultats après un délai prolongé, leur appréciation est encore plus difficile, puisqu'elle dépend des moyens physiothérapiques qu'on a employés, de la psychologie du malade, de sa condition sociale, etc Nous avons donc préféré ne pas les retenir.

Nos résultats ont été sensiblement pareils dans les trois groupes de malades Dans le groupe des malades traités seulement avec des vasodilatateurs cérébraux, nous avons obtenu des résultats qu'on peut considérer comme favorables dans le 20% des cas. Dans le

Nous arrivons donc à la conclusion décevante que le nombre des résultats favorables obtenus avec les thérapeutiques les plus modernes, dans le traitement du ramollissement cérébral, est très limité

Leriche, R.: Presse méd. 60, 153 (1952) – *de Lisi, L., Fazzio, C., Perria, L*, et *Sacchi, E*, et coll.: Sistema nerv. 1952, Fasc. 4. – *Mahoudeau, D., Daum, S.*, et *Dubrisay, J.*: Presse méd. 62, 262 (1954). – *Wilson, H., Rupp, C. jr., Riggs, H. E.*, et *Wilson, W. W.* J. Amer. med. Ass. 145, 1227, 1239 (1951).

Résumé. Les auteurs, qui s'occupent depuis longtemps de la pathogénie et du traitement des accidents vasculaires cérébraux, résument dans ce travail les résultats obtenus avec trois types différents de thérapeutiques du ramollissement cérébral.

Dans le premier groupe, il s'agit de malades soignés exclusivement par des vasodilatateurs, surtout par l'acide nicotinique et le ronicol, dont l'action sur les vaisseaux cérébraux a été déjà étudiée par les auteurs.

Dans le deuxième groupe, il s'agit de malades auxquels l'infiltration ou la résection du sympathique cervical (ganglion étoilé) a été pratiquée précocement comme traitement principal.

Dans le troisième groupe, finalement, les malades ont été surtout ou exclusivement traités aux anticoagulants (tromexan). Chaque groupe comprend une vingtaine de malades.

Les auteurs mettent en relief l'extrême difficulté d'apprécier ces résultats, qui dépendent non seulement du traitement, mais de plusieurs autres facteurs (âge et condition générale du malade, maladies coexistantes, précocité du traitement, exactitude du diagnostic, conditions du traitement, etc). Comparaison des résultats obtenus.

Summary. The authors having for a long time studied the pathogenesis and treatment of cerebral vascular accidents, summarize in this paper the results obtained with three different types of therapy in encephalomalacia of the brain.

The first group consists of patients treated exclusively with vasodilators, particularly with nicotinic acid and ronicol, whose action on the cerebral vessels the authors were the first to study.

The second group consists of patients who were treated early by infiltration or resection of the cervical sympathetic (stellate ganglion) as principal mode of treatment.

In the third group the patients were treated mainly or exclusively with anticoagulants (tromexan). Each group comprises about 20 patients

The authors emphasize the extreme difficulty in assessing the results, which depend not merely on treatment but on many other factors (age, general condition of the patient, concomitant disease, how early treatment is instituted, correctness of diagnosis, conditions of treatment etc.). The results are compared.

Zusammenfassung. Die Autoren, die sich seit langem mit der Pathogenese und der Behandlung der cerebralen Durchblutungsstörungen beschaftigen, fassen in dieser Arbeit die mit drei verschiedenen Behandlungsarten der Hirnerweichung erreichten Resultate zusammen. In der ersten Gruppe handelt es sich ausschließlich um Patienten, die mit Vasodilatatoren, besonders Nikotinsäure und Ronicol behandelt wurden, Präparaten, deren Wirkung auf die cerebralen Gefäße von den Autoren schon untersucht worden war.

In der zweiten Gruppe handelt es sich um Patienten, bei welchen die Hauptbehandlung in einer frühzeitigen Infiltration oder Resektion des Halssympathicus (Ganglion stellatum) bestand.

In der dritten Gruppe wurden die Patienten, in der Hauptsache oder ausschließlich, mit Antikoagulantien behandelt (Tromexan). Jede Gruppe bestand aus ca. 20 Patienten.

der Behandlung

Heparin und Dicumarine bei Thrombosen der Vena centralis retinae

G. Saubermann

Universitätsaugenklinik Basel (Schweiz) – Vorsteher: Prof. F. Rintelen

Es handelt sich in der Mehrzahl der Fälle um ältere Patienten mit Hypertonie und Gefäßsklerose. Es ist deshalb nicht zu bezweifeln, daß Störungen im zirkulatorischen System als ätiologische Momente in erster Linie von Bedeutung sind.

Was die Pathogenese der Affektion betrifft, so lassen sich zwei Anschauungen trennen und deren Vertreter in zwei Gruppen einordnen. Aus diesen beiden Lagern rekrutieren sich die Befürworter und die strikten Gegner der Behandlung mit Antikoagulantien. Die Ansicht der Gegner: Eine Thrombose der Zentralvene gibt es nicht. Es handelt sich um einen echten Verschluß durch Endothelproliferation, Intimawucherung und Hyalinisierung. Der Herd der geweblichen Obstruktion ist den anderen Untersuchern entgangen. Ansicht der ersten Gruppe: Augen mit frischer Zentralvenenthrombose werden nicht enucleiert, sie

Untersuchungsergebnisse fehlen, müssen wir den klinischen Verlauf als Grundlage für die

maß der Blutaustritte weit größer sein, als tatsächlich der Fall ist. Da die papillennahen Anastomosen mit den Chorioidealgefäßen und die Verbindungen mit der Gefäßscheide des

ge ab-

kurzer

Ver-

Anwendung gerinnungshemmender Substanzen

Die Gefahr der Thrombose in der allgemeinen Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe ist die Embolie. Die Gefahr des Verschlusses der im Durchschnitt 0,2–0,3 mm breiten Zentralvene der Netzhaut ist die durch die Blutung mögliche irreparable Schädigung des hochempfindlichen Netzhautgewebes. Die Brauchbarkeit der in Frage kommenden Substanzen wird

deshalb nicht allein durch ihre antikoagulierenden und sonstigen Eigenschaften, sondern durch die Beeinflussung der lokalen Blutungsneigung entschieden. Wir haben vor neun Jahren Nachblutungen in die Netzhaut bei d [illegible]
an Hand der Demonstration einiger Patienter [illegible]
schaft belegt und vor der Anwendung dieser [illegible]

[illegible] ·int uns
[illegible] der Zentralvenenthrombose hinzuweisen und die [illegible] -koagulatorischen Beurteilungen zu streifen. Eine größer werdende Zahl von Beobachtern teilt offensichtlich unsere Auffassung

Unter etwa 100 000 Patienten unserer Klinik und Poliklinik (Tab. 1) haben wir 141 Thrombosefälle gefunden. Daraus ist klar ersichtlich, daß sich eine statistische Auswertung – Vergleich unbehandelter mit behandelten Erkrankungsfällen – nur langsam über eine große Zeitspanne hin bewerkstelligen läßt.

Tabelle 1

Verschluß der Vena centralis retinae und ihrer Äste
(Universitätsaugenklinik Basel 1939–1950)

Patientenzahl	Verschluß der Zentralvene	Geschlecht	Betroffenes Auge	Alter Jahre	Patientenzahl	Begleitbefund	
94 460	Stamm 87	♂ 71	78 R 63 L	20–40	3	Hypertonie	100
	Ast 54	♀ 70	davon	40–50	16	Arteriosclerosis	
	Total 141		beidseits 4	50–60	29	Herzerkrankung	
				60–70	60	Diabetes	5
				über 70	33	Nephritis	3
						Lues	1
						Trauma	2
						Ohne Befund	30

Verschlüsse von Ästen der Zentralvene auf der nasalen Seite führen zu keiner Herabsetzung der Sehschärfe, ja auch solche auf der maculanahen temporalen Seite nicht regelmäßig. Diese Formen sollten a priori von der statistischen Verwertung von Therapieerfolgen ausgeschlossen werden. Zentralvenenverschlüsse mit primär relativ guter, d. h. mit mehr als 0,1 betragender Sehschärfe, haben auch unbehandelt eine bessere Prognose; auch sie sollten bei einer vergleichenden Beurteilung unberücksichtigt bleiben. Es läßt sich unschwer nachweisen, daß von den Befürwortern der Antikoagulantientherapie aus diesen Gruppen die entscheidenden Belege für die günstige Bewertung der Behandlung beigebracht werden. – Einige Befürworter glauben, daß die obturierenden Prozesse mehr bei den älteren Patienten mit ophthalmoskopisch sichtbarer Arterio- und Phlebosklerose vorkommen, bei den jüngeren Patienten die echt thrombotischen Verschlüsse. Die günstigeren Endausgänge der Affektion bei diesen jüngeren Patienten seien auf die Wirkung der gerinnungshemmenden Substanzen zurückzuführen. Diese Erfolge lassen sich nach unserer Ansicht auch anders erklären. Die senilen Veränderungen der Limitans externa sind bei diesen Patienten weniger weit fortgeschritten, die Resorbierbarkeit der Netzhautblutungen durch diese Grenzmembran ist infolgedessen leichter. Die Sinneselemente sind bei den jüngeren Patienten in ihrer Vitalität weniger leicht zu schädigen und deshalb gegenüber den Blutungen widerstandsfähiger.

Tabelle 2

a) Sehschärfe nach Verschluß der Zentralvene bei Behandlung mit Antikoagulantien (19 Patienten)

Anfangsvisus	Zahl der Fälle	Schlußvisus			
		Unter 6/60	6/60–6/24	6/24–6/12	6/9–6/6
Unter 6/60	10	8	1	1	–
6/60–6/24	4	3	1	–	–
6/24–6/12	4	2	–	1	1
6/9–6/6	1	–	–	–	1

Bei 4 Patienten Absetzen der Therapie infolge sichtbarer Nachblutungen (3mal Fundus, 1mal Vorderkammer).

b) Sehschärfe nach Verschluß der Zentralvene, unbehandelt (63 Patienten)

Anfangsvisus	Zahl der Fälle	Schlußvisus			
		Unter 6/60	6/60–6/24	6/24–6/12	6/9–6/6
Unter 6/60	35	34	1	–	–
6/60–6/24	15	8	3	2	2
6/24–6/12	7	2	1	3	1
6/9–6/6	6	3	1	–	2

c) Sehschärfe nach Astverschluß bei Behandlung mit Antikoagulantien (3 Patienten)

Anfangsvisus	Zahl der Fälle	Schlußvisus			
		Unter 6/60	6/60–6/24	6/24–6/12	6/9–6/6
Unter 6/60	2	1	–	1	–
6/24–6/12	1	–	–	1	–

d) Sehschärfe nach Astverschluß, unbehandelt (38 Patienten)

Anfangsvisus	Zahl der Fälle	Schlußvisus			
		Unter 6/60	6/60–6/24	6/24–6/12	6/9–6/6
Unter 6/60	12	8	2	–	2
6/60–6/24	7	2	2	2	1
6/24–6/12	11	4	1	1	5
6/9–6/6	8	–	–	2	6

Wir haben keinen Grund, antikoagulatorische Substanzen für die Behandlung des Zentralvenenverschlusses der Netzhaut zu empfehlen (Tab. 2 a, b, c und d). Eine Prophylaxe der Affektion ist diskutabel. Es gibt jedoch keine Vorzeichen der Erkrankung. Ein «präthrombotischer» Status Einschnurung der Venenäste durch sklerosierte Arteriolen, Stauungserscheinungen an den Venen, umschriebene kleine Blutaustritte im Gebiet der Kompression, führt keineswegs mit gesetzmäßiger Konsequenz zur Thrombose und kann über Jahre unverändert beobachtet werden

Eine häufige, in ihrer Genese ebenfalls unabgeklärte, gefürchtete Komplikation des Zentralvenenverschlusses ist das hämorrhagische Glaukom, das nach unseren Beobachtungen innerhalb von 4 Wochen, meist nach 3 Monaten, mitunter noch nach 2 Jahren,

in etwa einem Drittel der Falle auftreten kann. Diese Komplikation fuhrt ausnahmslos zur

Sekundärglaukoms ab. Das wäre ein genügender Grund, Heparin und Dicumarine in die Therapie aufzunehmen. Die Analyse der Untersuchungen jedoch zeigt, daß sich die Ergebnisse auf ein Material von Fällen stutzen, bei denen es offensichtlich nur zu geringfugigen

glaukom zur Folge haben (Tab. 3 a und b). Diese Komplikation kann sich nach unseren Erfahrungen auch unter der Behandlung mit Antikoagulantien entwickeln.

Tabelle 3

Hamorrhagisches Glaukom nach Zentralvenenverschluß

a) Eigene Patienten

Zahl der Fälle	Glaukom	Anfangsvisus	Endvisus	Zeit des Auftretens Monate	Pilokarpinprophylaxe
Unbehandelt 63	21	Fingerzahlen 19	Fingerzahlen 10	Innerhalb 1 5	19+
		Handbewegung 19	Handbewegung 10	1– 4 9	2—
		6/18 1	Amaurose 11	5–24 7	
		6/6 1			
Behandelt mit Antikoagulantien 19	5	Fingerzählen 4	Fingerzählen 3	Innerhalb 1 2	4+
		Handbewegung 4	Handbewegung 3	1– 4 2	1—
		6/36 1	Amaurose 2	5–24 1	

b) Nach *Duff, Falls* und *Linman**

Zahl der Fälle	Glaukom	Durchschnittliche Sehschärfe bei Therapiebeginn	Endresultate der Sehschärfe im Durchschnitt
Unbehandelt 79	34	0,08	0,079
Behandelt mit Antikoagulantien 26	1	0,43	0,72

* Arch. Ophthal. (Chicago) 16, 601 (1951)

Zusammenfassung. Auf Grund des klinischen Verlaufes des Zentralvenenverschlusses der Retina kann die Therapie mit antikoagulatorischen Substanzen motiviert werden. Die Gefahren dieser Therapie fur das Auge werden demonstriert. Die Ursachen ihrer günstigen Beurteilung in der Literatur kommen zur Diskussion. Die Zusammenstellung der eigenen Erfahrungen ergibt keinen Grund, antikoagulatorische Mittel fur die Behandlung des Zentralvenenverschlusses zu empfehlen Die Komplikation des hamorrhagischen Glaukoms scheint nicht verhindert werden zu können.

Résumé. L'évolution clinique de l'occlusion de la veine centrale de la rétine peut motiver un traitement aux substances anticoagulantes. L'auteur démontre les dangers qu'un tel traitement présente pour l'œil et discute les raisons pour lesquelles il fut recommandé dans

la littérature. Les résultats de ses expériences personnelles ne permettent pas à l'auteur de recommander un traitement de ce genre qui ne semble pas empêcher l'apparition du glaucome hémorragique.

Summary. The use of anticoagulant therapy in the treatment of occlusion of the central retinal vein may be motivated by the clinical course of the disease The dangers of this therapy to the eye are demonstrated. The reasons for favourable judgement as often published in the literature are discussed. The evaluation of the author's experiences gives no reason to recommend anticoagulants in the treatment of central retinal vein occlusion. Hæmorrhagic glaucoma still appears in spite of this therapy.

Diskussion

R. Tournay, Paris (France): J'ai été chargé par des collègues ophtalmologistes de conduire un traitement anticoagulant dans 13 cas de thrombose de la veine centrale de la rétine, le traitement a été conduit avec l'anathrombase pour les premiers, avec le tromexan pour la plupart. Aucun résultat probant n'a été constaté et dans un cas il y a une hémorrhagie qui assombrit l'état du patient. Nous avons donc abandonné.

G. Saubermann (Schlußwort): Wir verwenden Heparin – nach früher ungleichmäßiger Applikationsweise – nach einem bestimmten Schema, beginnend mit 60 000 E am 1. Tage, absteigend bis 30 000 E in der 3. Woche. Bei Verabreichung von Dicumarinen wird eine Prothrombinzeit um 20% angestrebt. Beim Auftreten intraocularer Nachblutungen sollte die antikoagulatorische Wirkung der verwendeten Substanzen sofort aufgehoben werden können, hierfür steht bekanntlich bei Heparinanwendung das 1%ige Protamin zur Verfügung Weniger rasch wird das Antidot der Dicumarine Vitamin K_1 wirksam. Trotz der Möglichkeit von Bluttransfusionen ist die Anwendung dieser Substanzen für das Auge gefährlicher. Die Therapiedauer scheint auf den Endausgang in bezug auf die Sehschärfe keinen Einfluß zu haben. Die Bedeutung der Behandlung für die Entwicklung eines hämorrhagischen Glaukoms ist noch nicht genügend geklärt. Die Therapie des Zentralvenenverschlusses mit Antikoagulantien wird deshalb weiterhin von uns in den Fällen angewendet, in denen die Schwere der Netzhautblutungen die Schädigung der sensorischen Netzhautfunktion durch eine zusätzliche Hämorrhagie irrelevant erscheinen läßt

The Therapeutic Failure of Trypsin in Thrombosis of the Central Retinal Vein

J. Laval

The Mount Sinai Hospital, New York (U S A.) – Director of Ophthalmology: Dr. J. Laval

The administration of trypsin intravenously or intramuscularly has been advocated by *Innerfield*, *Angrist* and *Schwarz* to dissolve intravenous thrombi especially in thrombophlebitis They state that patients with thrombosis of the central retinal vein of recent onset may have dramatic and prompt improvement, as noted by restoration of vision, daily improvement in visual fields, blood coursing through the retinal vessels when orbital pressure is exerted, subsidence of retinal edematous changes and diminution of retinal exudates.

We have used trypsin intramuscularly in doses of 0.5 cm³ twice daily in four patients with thrombosis of the central retinal vein. All four had hypertension and arteriosclerosis, one of them was a diabetic Therapy was started from two to four days after the onset of blurred vision. After continuous administration of trypsin intramuscularly for 12 days in each patient, no improvement in the vision nor in the appearance of the fundi was noted.

Innerfield et al. stress the fact that trypsin causes rather prompt subsidence of the signs and symptoms associated with the inflammation in cases of periphlebitis. This has been confirmed by other investigators. However, there is no proof that the thrombosis itself is in any way affected by the trypsin therapy. This is corroborated by the fact that in thrombosis of the central retinal vein or its branches there is no benefit from the use of trypsin, as observed by us.

Intravenous trypsin should not be given to patients with hepatic insufficiency, congestive heart failure, cachexia, hemorrhagic tendencies, or conditions associated with necrosis of vital tissues and severe anoxia, as in advanced pulmonary emphysema and pulmonary fibrosis. Greatly depressed prothrombin inhibitor levels are absolute contraindications to trypsin infusions.

I. S. Wright et al. state[1] that "1 There is insufficient evidence to justify the use of trypsin for therapeutic purpose in man 2. The use of trypsin intravenously in sufficiently large doses to produce measurable effects on the clotting mechanism is associated, in rabbits, with grave dangers, especially of intravascular clotting, hemorrhages into the tissues, and focal n

shown

nor sm

ficially induced intravascular thrombi. 5 Trypsin should not be distributed for general clinical use at this time."

Summary. In 4 patients with thrombosis of the central retinal vein treatment with intravenously administered trypsin failed to give any results. Besides trypsin has to be administered very cautiously considering the danger of intravascular clotting, hemorrhages into the tissue and focal necrosis in the musculature of the heart and diaphragm.

ha

we

Herdnekrosen im Herzmuskel und im Zwerchfell besteht.

Résumé. Le traitement par la trypsine de 4 cas de thrombose de la veine centrale de la rétine n'eut aucun effet La trypsine doit être administrée prudemment vu le danger de coagulation intravasale, d'hémorragie intratissulaire et de nécroses dans le muscle cardiaque et dans le diaphragme.

Discussion

H. Tagnon, Brussels (Belgium). In confirmation of *Laval's* statement I should like to say that the experimental reasons why trypsin should *not* be used intravenously were stated by us in 1945 (J. clin. Invest., January 1945) and that the recent work of *Innerfield* et al. has not altered our opinion based on experimental evidence. Intravenous trypsin in small doses is useless, and in larger doses is very toxic.

---

1 J. Amer. med. Ass. 155, 347 (1954).

Thrombo-Embolic Data in Mitral Stenosis Before and After Surgery

A Preliminary Report

R. P. Glover, B. Iaia, J E. O'Neill, and O. H. Janton

Thoracic and Cardiac Surgical Services of Presbyterian, Episcopal, Hahnemann and Lankenau Hospitals, Philadelphia (Pennsylvania, U.S.A.)

No greater catastrophe exists in medicine today than the sudden occurrence of an arterial embolism. The majority of patients so afflicted do not survive the ordeal and the remainder are left, as a rule, with crippling disabilities greatly diminishing or entirely destroying their future productiveness. In many instances even the patient's desire to live has been lost for he exists in constant fear lest a similar episode add to his disability or result in an immediate fatality. When one further appreciates the fact that embolism is secondary to a pre-existing thrombosis and in the case of acquired heart disease this further implies a measure of irreversible structural cardiac damage, the patient's lot is indeed an unhappy one.

To the present time great advances have been made both in the understanding of the patho-physiologic conditions responsible for thromboembolism and also in the treatment of its variety of clinical manifestations For example, many peripheral arterial emboli can be successfully treated by embolectomy Further, the judicious application of neurosurgical techniques materially reduces the eventual disability to be expected from embolization. Finally, the proper exhibition of anticoagulants has been shown to reduce both the future threat of repeated emboli and to minimize the immediate damage of a given embolus In many instances, however, the latter type of treatment may serve to remind and to emphasize to the patient, because of the constant laboratory control required, that he is living "on borrowed time".

In short, therefore, the great emphasis of necessity has been placed upon the treatment of embolism after it has occurred, this treatment of course embodying in its principles the prevention of future embolic incidents but again primarily called to attention only after disaster has struck. Heretofore, it has been impossible or impractical in any appreciable degree to remove either the fundamental underlying physiologic cause (stasis of blood flow) or its pathologic counterpart (thrombosis) at its source

Recent advances in intracardiac surgery for certain end results of rheumatic heart disease such as mitral stenosis have provided a unique medium for the proper application of the fundamental approach to the problem of thromboembolism at least as it concerns this one specific entity Mitral commissurotomy properly performed effectively enlarges the mitral orifice by releasing the adherent valve leaflets and restoring a measure of valve motion and function. Immediately *stasis within the left atrium* (and shortly throughout the pulmonary vascular bed) is relieved thereby removing the major precursor to thrombosis. In addition but certainly of very secondary importance, the left atrial appendage is amputated or obliterated thus removing the common site of thrombosis formation. To be sure, for best results such surgery must be applied before the valve has become so indurated and immobile by fibrosis and calcification that commissurotomy merely results in orificial enlargement without restoration of valve motion although even then left atrial stasis will be relieved in great measure If, as the authors have repeatedly emphasized, patients with mitral stenosis are referred for surgery early in the course of their symptomatic progression preferably before atrial fibrillation has developed and before the extremes of myocardial and valvular damage have resulted, the operative mortality will be low, the functional improvement will be high and for the purposes of this discussion *thrombosis and embolism will be prevented*.

During the past six years the authors have performed approximately 700 commissurotomies for the relief of mitral stenosis. 452 of these cases were treated consecutively on our services in Philadelphia hospitals as of December 1953 and these have been subjected to detailed analysis.

Preoperative findings

Emboli – A definite history of embolus was obtained in 84 (18.6%) of the 452 cases The average age of these patients at the time of admission was 38 years. 61% (54 cases) of these emboli were cerebral. In 25% (21 cases) the embolus was visceral or peripheral. There had been 6 embolectomies in this group and in 2 cases leg amputations had been performed. The remaining 11% (9 cases) had suffered both cerebral and peripheral emboli. Most of the patients in this entire embolic group showed some residue of disability, several were markedly incapacitating.

Cardiac rhythm. – Well established atrial fibrillation was present in 68 (80%) of the 84 cases who had experienced embolization. In 16 cases (20%) normal sinus rhythm was present at the time of admission and no history of previous bouts of fibrillation could be elicited. The fact that emboli can and do occur not infrequently in the presence of normal sinus rhythm has not been emphasized to any great degree in the past.

Operative findings

Valvular. – By careful exploration using the right index finger within the left atrium 64 (76%) of the 84 embolic patients were found to have a pure mitral stenosis. In other words, with the index finger placed immediately proximal to the stenotic mitral orifice no regurgitant jet or stream of blood could be appreciated during ventricular systole In 19 cases (23%) various degrees of regurgitation could easily be detected so that these cases were considered to be predominantly one of mitral stenosis but also have minimal to moderate mitral insufficiency. 1 patient (1%) had predominant mitral stenosis, minimal mitral insufficiency and minimal aortic stenosis.

It can thus be seen that emboli are far more commonly seen in patients with relatively pure mitral stenosis and are much less apt to occur if an appreciable degree of associated insufficiency is present. The probable explanation for this lies in the fact that in pure mitral stenosis marked stasis and stagnancy of blood occurs within the left atrium with only a

localized areas of "pooling" (see fig. 1)

Calcification was present in varying degrees in 23 cases (36%) of the pure mitral stenotics and in 11 cases (55%) of those with associated mitral insufficiency.

Thrombosis. – Definite thrombosis within the left atrial appendage or atrium was found both grossly and microscopically in 47 (56%) of the 84 embolic patients 43 of these 17

wa

lef

was therefore encountered in 36 patients in whom the finding was ...

these patients had had no clinical history of emboli. It follows then that more than 60% of

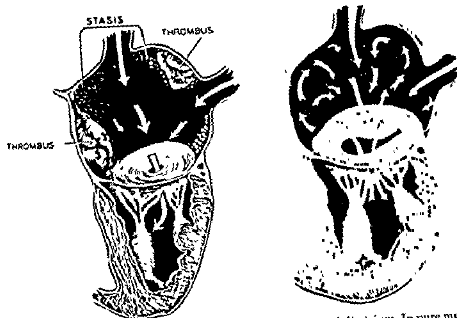


Fig. 1. A probable explanation for the formation of thrombus in the left atrium. In pure mitral stenosis a tendency to stasis is much apparent (left), but with associated mitral insufficiency (right) the turbulence present hinders areas of slow-moving eddies.

those patients harboring thrombotic material within the left atrium and appendage had not experienced an embolus up to the time of surgery What percentage might have gone on into embolization had surgery not been performed of course can never be stated or even estimated

Emboli produced at surgery

19 patients awoke from surgery with immediate evidence of having suffered an arterial embolus—an operative incidence in the entire group of 452 patients of 4.2%. In 11 instances (2.4%) the vascular accident was cerebral most often resulting in hemiplegia, in 9 instances (1.3%) it was peripheral involving either one or both legs and in 2 patients (0.5%) both areas were effected This incidence is the lowest reported heretofore and the authors believe that this is related to the methods which they have adopted for the handling of the left auricular appendage at the time of surgery. This technique is to be published elsewhere. The authors do not recommend and have never used the suggested method of bilateral intermittent carotid occlusion within the mediastinum or manual external carotid pressure as a means of preventing cerebral emboli during valvular surgery. Objections to this procedure are: 1. emboli may occur anyway. 2 the carotid vessels can and have been badly traumatized even to the point of producing intracarotid thrombosis, and 3. appreciable cerebral anoxia with generalized brain cell damage may result. The left atrial appendage was traversed, whether thrombotic or clean, in all but two patients in this series after proper local precautions were taken In these two the left atrium was entered directly through the myocardium in one and through the superior pulmonary vein in the other.

In the 19 patients in whom emboli were surgically produced, thrombosis of the left atrial appendage was encountered in 13. Presumably emboli were produced by dislodgment of a portion of this thrombotic material. In 5 others in whom the appendage was clean excessive calcification of the mitral valve was noted and again presumably the embolus of a small portion of dislodged calcium. In the remaining case the source of the embolus was unknown.

It is of interest that 14 of the 19 surgically produced embolic cases had had no ... history of emboli. 12 of the 19 were in ...

... on the contrary should herald the fact that valvular reconstruction is imminently imperative.

Results of surgically produced emboli. – The surgical production of emboli has accounted for a mortality of 2% (9 cases) in the entire series of 452 cases (overall mortality 7%). Of the 9 patients who did not survive 4 suffered ...

... mitral insufficiency rather than from her rather minor cerebral embolus.

10 patients survived their embolic insults. In 2 the evidences of cerebral embolism have now completely disappeared ...

... aphasia resulting in personality changes. Three have successfully undergone arterial embolectomy of the lower extremities and have full function of their legs. In one, embolectomy was unsuccessful and a mid thigh amputation was necessary. This patient has mastered her prosthetic leg and has returned to normal activity.

Postoperative emboli. – The fact can be simply stated that over a postoperative period of approximately six years in an experience of 700 cases of mitral commissurotomy there has been no instance (with but one very questionable and minor exception) of arterial embolism.

Conclusions

The thrombo-embolic data as encountered in 452 consecutively treated cases of mitral stenosis has been presented in outline form. This material is presently being prepared for publication in great detail.

1. 84 patients (18.6%) of a total group of 452 experienced arterial embolism prior to surgical intervention.

2. Arterial emboli were surgically produced while under anesthesia in 19 instances (4.2%).

3. There has been no occurrence or recurrence of embolism in any patient during the six year period of postoperative observation.

1. *Glover, R. P.* N. Y. St. J. Med. 53, 1747 (1953). – 2. *Glover, R. P., O'Neill, T. J. E., Harris, J. S. C.*, and *Janton, O. H.* J. thorac. Surg. 25, 55 (1953). – 3. *Janton, O. H., Glover, R. P., O'Neill, T. J. E., Gregory, J. E.*, and *Froio, G. F.* Circulation (N. Y.) 6, 321 (1952). – 4. *Glover, R. P.* Texas St. J. Med. 48, 674 (1952). – 5. *Glover, R. P., Janton, O. H.*, and *O'Neill, T. J. E.* Exp. Med. Surg. 10, 2 (1952).

Summary. The past history and the future possibility of embolism in patients with mitral stenosis has been stressed by many as an important factor in the decision for early surgical intervention. Mitral commissurotomy has been shown to remove this threat in two ways—by relieving the mechanical obstruction imposed by the stenotic valve thereby removing stasis within the left atrium (a fundamental cause of such thrombus formation) and by obliteration of the left auricular appendage (the commonest source of thrombotic material).

452 cases of mitral stenosis before and after commissurotomy are presented. Preoperatively 18.6% had had emboli of which 75% were cerebral. Thrombotic material was found in the left atrium or its appendage in only 56% of these cases.

Emboli w ...
0.5% both. ...
of observation. These and other thromboembolic findings are presented.

Zusammenfassung. Die Anamnese und die Möglichkeit des Auftretens von Embolien bei Patienten mit Mitralstenose wurden in letzter Zeit oft als wichtiger Faktor für den Entschluß zu einem frühzeitigen chirurgischen Eingriff bezeichnet. Es wurde gezeigt, daß die mitrale Commissurotomie diese Gefahr auf zwei Wegen zu beseitigen in der Lage ist: durch Entfernen der mechanischen Behinderung welche durch die Klappenstenose entstanden war und damit Aufheben der Stauung innerhalb des linken Vorhofes (welche eine der Ursachen einer Thrombenbildung ist) und durch Verödung des linken Herzohres (die häufigste Quelle thrombotischen Materials).

Es werden 500 Fälle von Mitralstenose vor und nach erfolgter Commissurotomie vorgelegt. Vor der Operation waren bei 18,6% Embolien aufgetreten, davon 75% cerebrale. Lediglich in 56% der Fälle fand man thrombotisches Material im linken Vorhof oder im Herzohr.

In 4,2% der Fälle wurde durch die Operation eine Embolie hervorgerufen, und zwar in 2% cerebral, in 1,5% peripher und in 0,5% beides Nur ein Patient erlitt eine Embolie während der sechs auf die Operation folgenden Jahre Zahlreiche weitere thromboembolische Befunde werden vorgelegt.

Résumé. De nombreux auteurs considèrent que les antécédents de la maladie et le risque d'embolies futures chez les sujets atteints de sténose mitrale posent l'indication d'une intervention chirurgicale précoce La commissurotomie mitrale améliore le pronostic à deux points de vue: d'une part, en éloignant l'obstacle mécanique créé par la sténose valvulaire, ce qui élimine la stase auriculaire gauche (une cause essentielle de formation de thrombose), d'autre part, en oblitérant les annexes de l oreillette gauche (source la plus courante des thrombus)

Les auteurs présentent des observations faites sur 452 cas de sténose mitrale, avant et après commissurotomie 18,6% des anamnèses mentionnaient des embolies, dont 75% d'embolies cérébrales. A l'opération, on ne trouva de matériel thrombotique, soit à l'intérieur de l'oreillette gauche, soit au niveau des annexes que dans 56% des cas

Il y eut 4,2% d'embolies postopératoires, soit 2% d'embolies cérébrales, 1,5% d'embolies périphériques et 0,5% d'embolies cérébrales et périphériques Un seul des opérés fit une légère embolie au cours de six années de contrôle postopératoire. De nombreuses autres observations concernant les symptômes thrombo-emboliques sont également évoquées par les auteurs

Discussion

W. Renssen (Holland) 1. Whether *Glover* has any experience of pre-operative angiocardiography showing thrombosis in the left atrium?

2. We have a suspicion that active anticoagulant therapy before operation makes the thrombus in the left atrium more friable and therefore we use no anticoagulants for a larger period preoperatively.

R. P. Horn (U.S.A.) 1 We don't do angiocardiograms routinely in cases of rheumatic heart disease with mitral stenosis. We feel that it would indicate the presence of thrombosis in only the relatively few cases in which there is thrombosis within the atrium in addition to that in the left auricular appendage. Further we believe that the surgeon would be obliged to proceed with surgery anyway and thus the information could not be used as a contraindication to surgery. Its value of course would be to warn the surgeon that thrombosis is present and therefore he could proceed with greater caution.

2. We do not use anticoagulants either before, during or after surgery and do not believe they are indicated. As a matter of fact we feel that at least immediately before and during surgery they are dangerous The fact that no emboli have occurred during the post-operative period in over 5 years would seem to indicate that they are of no real value during this time. We heartily agree with *Renssen* that in all probability anticoagulants keep the thrombotic material in a more friable gelatinous state and increase the danger of embolus when surgical manipulation is to be undertaken. In some 12-15

cases referred to us for mitral commissurotomy in whom dicumarol has been used for 6 months to 4 years before surgical intervention the definite impression has been gained that the thrombotic material within the appendage has a central care of fresher clot almost looking like clotted blood observed post mortem. Surrounding this central care is a zone of thicker, laminated, leathery material intimately adherent to the myocardial wall. We therefore believe that then may be more danger of embolus at the time of surgery in those patients who have been treated any length of time preoperatively with anticoagulants.

Mitral Commissurotomy and Appendage Amputation for Recurring Embolism

E. F. Bland, J. G Scannell and G. S. Myers
Cardiac clinic Laboratory of Massachusetts General Hospital, Boston (U.S A.)
Director E. F. Bland, M.D.

Arterial embolism is a serious complication of rheumatic heart disease. A recent survey of 393 embolic episodes in 194 patients in the authors' clinic during the past 25 years revealed the following features single embolic episodes occurred in 79 patients, with a mortality of 30%; multiple episodes occurred in 115, of whom 55 succumbed.

Table 1
Systemic embolism in rheumatic heart disease
Massachusetts General Hospital series, 1923–1950

194 cases, 393 emboli
Mitral involvement in 97%
Atrial fibrillation in 90%
115 cases (60%) had more than one embolus usually within 6–12 months
79 (41%) died of the first or a subsequent embolus

The current report deals with the preventive aspects of commissurotomy and appendage amputation in the first 100 cases of mitral stenosis accepted for surgery at the Massachusetts General Hospital. Previous emboli had occurred in 24%, and in one fourth of these operation was undertaken as a protective measure against recurring embolism. In the early years of commissurotomy a history of previous embolism was considered a mild contraindication to mitral valve surgery, but this point of view has changed with further experience. In table 2 is summarized our experience with the first 100 cases and it will be seen that of the
24
tio
8% --

Table 2
Embolism in mitral commissurotomy. 100 cases

	Patients	Embolism at operation	Later embolism
Previous emboli	24	7 (30%)	2 (8%)
No previous emboli	76	6 (8%)	1
Total	100	13	3

The fate of these 13 patients who had emboli complicating their mitral commissurotomy is summarized in table 3. It will be seen in this table that 3 patients died and 2 were left with severe hemiplegias. The remainder made good recoveries.

Table 3
Mitral commissurotomy 100 cases

13 emboli at operation
- 6 aortic bifurcation
  - 4 embolectomies—good results
  - 2 died
- 1 popliteal—good recovery
- 6 cerebral
  - 1 died
  - 2 severe hemiplegia
  - 1 mild hemiplegia
  - 2 transient defects

In table 4 is summarized the data on 7 patients in whom mitral commissutoromy and atrial appendage amputation were undertaken largely because of recurring emboli. To date the protective effects are evident in that only one patient (No 1) has had a possible small cerebral embolus. This occurred in the sixteenth month after operation and was manifested by transient dizziness without other demonstrable signs.

Table 4
Commissurotomy for recurring embolism

Patient (age)	Pre-operative emboli	Subsequent course
1. M G (42)	8 in 2 years	None 15 months ? 16th month
2 A T (47)	24 months 15 months 14 months 13 months 12 months 1 month	None 13 months
3 D T (37)	4 years 7 months 3 months	None 13 months
4 A K. (57)	11 years 6 months 5 months 1 month	None 9 months
5. E J (35)	5 years 3½ years 2 years	None 8 months
6 E. W. (51)	3 years 1 year 1 month	None 6 months
7 H H (52)	4 years 4 months 1 month	During operation None 5 months

In summary, from this experience it is clear that we now have available, in addition to medical measures, a further means of combatting recurring emboli complicating mitral stenosis; namely, commissurotomy and atrial appendage amputation. Although it carries an almost 30% chance of further embolism at operation as opposed to the usual 6 to 8% chance in those without previous emboli, nevertheless it is a worth while procedure for patients who continue to have emboli in spite of vigorous long-term anticoagulant treatment. Finally, continued efforts must be made at the time of operation to reduce the incidence of "operative" emboli—a formidable hazard, but less than that from recurring emboli without operation.

Summary. Arterial embolism is a serious complication of rheumatic heart disease. A recent survey of 393 embolic episodes in 194 patients in the authors' clinic during the past 25 years revealed the following features: single embolic episodes occurred in 79 patients, with a mortality of 30%, multiple episodes occurred in 115, of whom 55 succumbed.

The current report deals with the preventive aspects of commissurotomy and appendage amputation in the first 100 cases of mitral stenosis accepted for surgery at the Massachusetts General Hospital. Previous emboli had occurred in 25%, and in one fourth of these operation was undertaken solely as a protective measure against recurring embolism. The striking benefits observed after operation in this group are discussed, as are the additional risks of postoperative embolism. The possible value of anticoagulant preparation and the optimal time for surgery after an embolus are presented.

Zusammenfassung. Die arterielle Embolie ist eine schwerwiegende Komplikation rheumatischer Herzerkrankungen. Eine kürzlich erfolgte Zusammenstellung von 393 embolischen Zwischenfällen bei 194 Patienten in der Klinik der Autoren während der letzten 25 Jahre ergab folgendes Bild: Einzelne embolische Zwischenfälle ereigneten sich bei 79 Patienten mit einer Sterblichkeit von 30%, multiple Zwischenfälle bei 115 Patienten, von denen 55 starben.

Der vorliegende Bericht beleuchtet die präventiven Aspekte der Commissurotomie und Herzohrentfernung bei den ersten 100 Fällen von Mitralstenose, die ins Massachusetts General Hospital eingeliefert worden sind. 25% dieser Patienten hatten früher schon Embolien, und bei einem Viertel derselben wurde der Eingriff einzig als protektive Maßnahme zur Verhütung von Emboliерückfällen vorgenommen. Die überraschend guten Resultate, die nach erfolgter Operation bei dieser Patientengruppe beobachtet wurden, und die zusätzlichen Risiken postoperativer Embolien werden diskutiert. Die Möglichkeiten der Anwendung von Antikoagulantien und der optimale Zeitpunkt für Operationen nach einer Embolie werden aufgezeigt.

Résumé. L'embolie artérielle est une complication grave des affections cardiaques d'origine rhumatismale. Sur les 393 complications emboliques des 25 dernières années, dans 79 cas il s'agissait d'une complication unique avec une mortalité de 30%, alors que sur 115 patients, présentant des accidents répétés, 55 moururent.

Sur les 100 premiers cas de sténose mitrale traités au Massachusetts General Hospital, le 25% avait eu déjà des embolies auparavant et le ¼ de ces derniers fut opéré uniquement à titre préventif, afin d'éviter de nouvelles embolies. Discussion des excellents résultats obtenus et du risque d'embolie post-opératoire. Exposé des possibilités de l'application d'anticoagulants et du moment favorable pour intervenir chirurgicalement après une embolie.

La réduction des fibrillations auriculaires sous protection d'anticoagulants

P. Broustet, H. Bricaud, R. Castaing et P. Blanchot

Clinique médicale, Bordeaux (France) – Directeur Prof. P. Broustet

La crainte d'embolies survenant au moment de la réduction des fibrillations auriculaires constitua longtemps un argument contre la thérapeutique systématique de cette arythmie. Il était logique de penser que la réapparition sur une oreillette contenant quelques caillots, de contractions cohérentes pouvait favoriser leur migration. De fait, bon nombre d'auteurs signalèrent, au cours de leurs tentatives de traitement, des accidents de cette nature (*Mouquin* et coll.; *Neel*; *Gold*, etc.).

Décidés, il y a 3 ans, pour des raisons cliniques et hémodynamiques qui ont été développées par ailleurs, à supprimer le plus souvent possible ce trouble du rythme, nous avons systématiquement mis tous nos malades sous anticoagulants *avant* de leur administrer la quinidine. Voici, très brièvement rappelée, la technique employée. Elle comporte, au besoin, dans un premier temps, la réduction d'une éventuelle insuffisance cardiaque, grâce au repos, à la diététique, aux diurétiques mercuriels aux digitaliques. Tous les malades dont le rythme est rapide reçoivent (même s'ils ne sont pas en décompensation), une digitalisation préalable (de 30-60 gouttes de digitaline en 5-6 jours). A ce moment, la quinidine leur est administrée, à doses progressives: nous commençons habituellement par 80 cg de sulfate de quinidine ou 60 cg de chlorhydrate de quinidine. Si la réduction n'est pas obtenue, nous augmentons la dose – au bout de 18 heures – de 10 cg de sulfate de quinidine. Et ainsi de suite, jusqu'au retour au rythme sinusal. Nous ne dépassons pas une dose quotidienne de 3,60 g de sulfate de quinidine (chez l'homme) et abandonnons la tentative si le succès n'est pas alors obtenu.

L'ensemble de cette thérapeutique est poursuivi sous couvert d'anticoagulants administrés dès le début. Nous n'avons eu qu'exceptionnellement recours à l'héparine et utilisons de façon quasi constante l'ester éthylique de l'acide di-3,3'-(4-oxycoumarinyl) acétique, à dose suffisante (éminemment variable d'un sujet à l'autre) pour abaisser sensiblement le taux de prothrombine et surtout pour maintenir le test de résistance à l'héparine entre 15 et 20 min (le témoin étant aux alentours de 9–12 min).

Lot de malades étudiés. – Dans ces conditions, nous avons réduit 91 fibrillations auriculaires. Sur ces 91 fibrillations réduites

51 étaient des fibrillations idiopathiques (c'est-à-dire sans lésions importantes du cœur cliniquement ou électriquement décelables),

19 étaient liées à un rétrécissement mitral,

5 à une coronarite,

6 à une hypertension artérielle

3 à une insuffisance aortique,

2 à un rétrécissement aortique

2 à une hyperthyroïdie (persistance de l'arythmie après thyroïdectomie),

1 à une insuffisance mitrale.

De ces 91 fibrillations, certaines étaient très anciennes, vieilles de plusieurs années (30% environ). Beaucoup avaient été compliquées d'embolies, soit d'embolies pulmonaires, soit d'embolies de la grande circulation. Dans le groupe des fibrillants idiopathiques, la proportion de ceux atteints d'embolies avant la réduction atteint 24%. Chez les mitraux, elle s'élève à 52%, chez les hypertendus à 42%, l'un des sujets, atteint de sténose aortique, et le seul malade atteint d'insuffisance mitrale avaient, eux aussi, fait des embolies. Certaines de ces

embolies étaient toutes récentes; 10 étaient survenues dans les 2 mois qui précédèrent la tentative thérapeutique; 2 d'entre elles dans la semaine.

Résultat. – Sur ce total de 91 fibrillations réduites, nous n'avons observé qu'une seule fois (chez un mitral) un très minime infarctus pulmonaire lors de la réduction. Aucun des malades qui venaient de présenter une embolie récente n'a récidivé au moment de la réduction. L'un de nos malades avait fait, un an auparavant, une embolie au cours d'une tentative de réduction par la quinidine sans protection d'anticoagulants. Il a pu, un an plus tard, retrouver un rythme sinusal sous quinidine et anticoagulants sans le moindre incident.

Conclusions. – Nous estimons que l'emploi des anticoagulants est un *traitement préventif* des embolies qui peuvent survenir chez un fibrillant, lors de la régularisation du rythme; il donne, dans ces conditions, une grande sécurité, il est, à nos yeux, le complément obligé de toute cure quinidinique. Il permet d'en étendre les indications. Il nous semble même qu'une réduction sous anticoagulants s'impose chez tout fibrillant qui présente des accidents artériels, sauf en cas de grande insuffisance cardiaque.

Brouslet, Castaing, Bricaud et *Marty* Arch. Mal. Cœur 1952, 1092. – *Brouslet, Castaing, Blanchot, Marty, Bergaud, Bricaud* et *Chevais* Arch. Mal. Cœur 1953, 240. – *Bricaud, H.* Thèse Bordeaux 1954. – *Carlotti.* Arch. Mal. Cœur 1948, 211. – *Carlotti* et *White.* Arch. Mal. Cœur 1948, 225. – *Gerst, A.* Thèse Bordeaux 1952. – *Gold* La Quinidine dans les troubles cardiaques. Masson éd., Paris 1951. – *Goldman* · Amer. J. med Sci. 222, 382 (1951). – *Kartun, Azerad* et *Grupper* · Ann. Méd 53, 45 (1952). – *Mouquin, Deslandes, Cordier* et *Nory* Bull. méd (Paris) 10, 227 (1950). – *Neel* Fibrillation auriculaire et quinidine. Soc. franç. Cardiol. 1953 – *White* et *Blumgart* J. Mt Sinaï Hosp. 8, 1095 (1942).

Résumé. Les auteurs ont réduit une centaine de fibrillations auriculaires d'origine diverse par de fortes doses de quinidine N'employant ce médicament que chez des malades précédemment placés en hypocoagulabilité, ils n'ont pas observé d'accidents emboliques lors du retour sinusal.

Summary. The authors have controlled a hundred cases of auricular fibrillation of various origin by means of big doses of quinidine. This medicament was only used in patients who had previously been placed in a state of hypocoagulability. The authors observed no embolic accident when the sinus rythm began again.

Zusammenfassung. 100 Falle von Vorhofflimmern verschiedener Genese wurden von den Autoren mit starken Dosen Chinidin erfolgreich behandelt. Dieses Mittel wurde nur in Fällen mit herabgesetztem Gerinnungsvermögen angewendet, somit haben sich keine thromboembolischen Prozesse bei der Rückkehr des normalen Sinusrhythmus entwickelt.

Zur Frage der Ausschaltung des Herzens durch ein künstliches Herz

(Ausstellung)

W. Gündel, H. Schebitz und H. Kohler

Forschungs- und Entwicklungslaboratorium des VEB Medizintechnik (Leiter Dipl. Phys. W. Gündel) und chirurgische Universitätsklinik (Direktor Prof. Schebitz), Leipzig, chirurgische Klinik des Stadtkrankenhauses im Friedrichshain (Direktor Prof. Klose), Berlin (Deutschland)

Die Zahl der in letzter Zeit über den Einsatz eines extracorporalen Herzens bzw. Herz-Lungen-Systems erfolgten Publikationen hat ein erhebliches Ausmaß angenommen, so daß auf eine geschichtliche Darstellung oder eine Beschreibung der einzelnen verwendeten Systeme aus Gründen des Umfangs dieser Arbeit verzichtet werden muß. Ausführliche Literaturangaben befinden sich bei *Schebitz* u. Mitarb. (1).

Ziel der Anwendung des «künstlichen Herzens» ist die Aufrechterhaltung des Blutkreislaufes unter Umgehung des Patientenherzens. Die Herzkammern können somit blutleer gehalten und zum Zweck operativen Vorgehens im Herzen eröffnet werden. Die Operation ist an kein Zeitmaß gebunden, da der große Kreislauf mit arterialisiertem Blut versorgt wird. Es ist allerdings darauf zu achten, daß das Minutenvolumen des künstlichen Herzens dem normalen Minutenvolumen bzw. dem Sauerstoffbedarf des Patienten angepaßt wird.

Vor Monaten war man noch der Meinung, daß alle Geräte dieser Art überholt seien und die Hypothermie allein für alle intrakardialen Eingriffe genügen würde. Neuere Forschungen haben jedoch das Gegenteil bewiesen. Auf der gemeinsamen Sitzung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin sowie der Deutschen, Schweizerischen und Österreichischen Gesellschaften für Anästhesie im April 1954 in München brachten verschiedene Sprecher zum Ausdruck, daß die Hypothermie die Herz-Lungen-Geräte ergänzen wird. Ohne Kombination mit einem derartigen Gerät können nur intrakardiale Eingriffe durchgeführt werden, die bisher ohnedem möglich waren. Das «künstliche Herz» bzw. «künstliche Herz-Lungen-System» wird jedoch das Indikationsgebiet erweitern, und durch Kombination mit der Hypothermie wird die Sicherheit derartiger Eingriffe wesentlich gesteigert werden.

Abb. 1 zeigt das aus unseren Versuchen hervorgegangene Gerät. Eingangs haben wir mit einer Versuchsapparatur (laboratoriumsmäßiger Aufbau) gearbeitet, an der sich Umänderungen und andere Manipulationen leicht durchführen ließen.

Unter der Plexiglashaube, welche Schutz gegen Beschädigung bietet und erforderlichenfalls eine Temperierung ermöglicht, befinden sich vier Blutpumpen aus Glas. In jede Pumpe sind zwei Glaskugeln zur Steuerung der Richtung des Blutstromes eingeschmolzen. Jeweils zwei Pumpen werden getrennt gesteuert, so daß neben der Möglichkeit, nur eine Herzhälfte (rechts oder links) auszuschalten, auch beide gleichzeitig ersetzt werden können. In allen Fällen wird jedoch die Patientenlunge zur Sauerstoffanreicherung des Blutes benutzt. Zur Kontrolle der Bluttemperatur befindet sich im blutführenden Teil ein Temperaturfühler. Die Bluttemperatur kann sehr genau bestimmt und abgelesen werden. Das eingebaute Elektrokardioskop ermöglicht die Überwachung der Herzaktionsströme. An einem Instrument kann die Pulsfrequenz des Patientenherzens fortlaufend abgelesen werden. Veränderungen sind sofort wahrnehmbar. Ein Lautsprecher gibt jeden einzelnen Herzschlag als Ton (nicht Herzton) wieder, so daß Unregelmäßigkeiten in der Schlagfolge des Patientenherzens, wie z. B. Extrasystolen, sofort hörbar sind. Ausführliche Beschreibungen des Gerätes bei *Gündel* (2, 3).

Bei der von uns durchgeführten ersten Versuchsreihe – Ersatz der linken Herzhälfte – wählten wir die Thorakotomie im vierten Intercostalraum. Da während der Dauer der künstlichen Durchströmung die Gerinnung des Blutes ausgeschaltet wurde, mußte zur Vermeidung von Blutverlusten größter Wert auf die Unterbindungen gelegt werden.

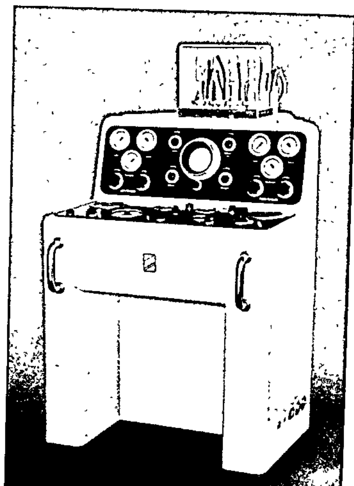


Abb. 1. Das «künstliche Herz» nach *Gundel/Kohler* mit eingebautem Elektrokardioskop.

Zum Einführen der Druckkanüle (zuführender Schenkel) wurde die A. subclavia sinistra unterbunden und durchtrennt. Das Einführen der Kanüle erfolgte in den zentralen Stumpf der durchtrennten A. subclavia sinistra. Zum Absaugen des Blutes wurde ein Katheter durch das Herzohr in den Vorhof gelegt

die

Sy

meidung von Luftzutritt wurde derselbe dann in ein Gefäß mit physiologischer Kochsalzlösung gebracht. Das noch im System befindliche Blut wurde alsdann unter Nachsaugen von NaCl in den Körperkreislauf geführt. In allen Fällen kamen wir ohne Spenderblut aus. Auch das System konnte vor Beginn der Operation mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt werden.

Bei der ersten Versuchsreihe haben wir auf eine Eröffnung des linken Ventrikels verzichtet, da wir mangels eines Spezialkatheters, wie ihn andere Untersucher benutzten, eine Luftinspiration durch die Mitralklappe erwarten mußten. Das Minutenvolumen des «künstlichen Herzens» wurde jedoch so gewählt, daß eine vollständige Ausschaltung des linken Ventrikels gegeben war.

Wie eingangs erwähnt, spielt die Ausschaltung der Blutgerinnung während der künstlichen Durchströmung eine ausschlaggebende Rolle. Aus diesem Grunde wurden alle aus Glas bestehenden Teile, die mit dem Blut in Berührung kommen, mit Silikon ausgekleidet. Als Schlauchmaterial stand uns jedoch nur Gummi zur Verfügung, welcher nicht mit Silikon überzogen werden konnte. Vor Ansetzen des Systems wurde Heparin (Liquemin) injiziert, ebenso wurde der im System befindlichen physiologischen Kochsalzlösung eine gewisse Menge Heparin zugesetzt. Nach Absetzen des Systems wurde zur Normalisierung der Blutgerinnung Protaminsulfat injiziert.

Die Heparindosierung lag im allgemeinen unter 5000 IE. Obwohl diese Menge sehr gering erscheint und wir neuerdings zu höherer Dosierung übergegangen sind, haben wir, wie die Sektionsbefunde der verstorbenen Tiere ergaben, keines an einer Thromboembolie verloren. Die verwendete Menge Protaminsulfat lag maximal bei 9,5 cm^3, entsprechend 95 mg Protaminsulfat, und je nach Größe des Tieres bzw. der gegebenen Heparinmenge darunter. Ein Versuchstier (Nr. 8) haben wir durch Verblutung in den Thorax post operationem verloren.

Die Abb. 2 und 3 zeigen die graphische Darstellung der Ergebnisse der ersten Versuchsreihe; von den Tieren, die die Operation überstanden haben, starben zwei 2 bzw. 3 Tage post operationem an einer bakteriellen allgemeinen Infektion. Bei allen überlebenden Tieren *konnten keinerlei Schädigungen festgestellt werden. Die Beobachtungsdauer betrug ca.* 1 Jahr.

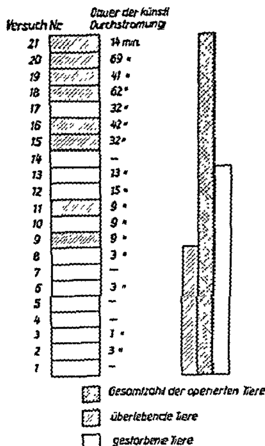


Abb. 2. Graphische Darstellung der ersten Versuchsreihe.

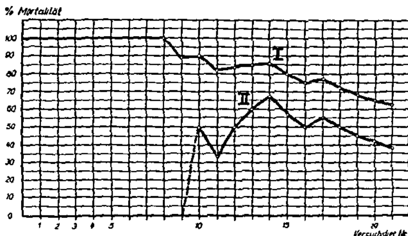


Abb. 3. Graphische Darstellung der Mortalität in Abhängigkeit von der Zahl der Versuche. Kurve I: Berechnung erfolgte unter Zugrundelegung aller Versuchstiere. Kurve II: Berechnung erfolgte von Versuchstier Nr. 9 an.

1. *Schebitz, Kohler* und *Gundel* Zbl. VetMed. **1**, 215 (1954). – 2. *Gundel* und *Kohler*. Naturwiss. Rdsch **8**, 74 (1955) – 3. *Gundel* · Orthopädie und Medizintechnik **1**, Heft 2 (1954).

Zusammenfassung. Nach Erörterung der Einsatzmöglichkeiten eines künstlichen, extracorporalen Herzens im Rahmen der Herzchirurgie wird ein zu eigenen Versuchen verwendetes künstliches Herz beschrieben. Die Arbeit enthält ferner eine Tabelle über 21 mit diesem Gerät durchgeführte Tierversuche (Ersatz der linken Herzhälfte). Während des Einsatzes des künstlichen Herzens wurde durch Verabfolgung von Heparin (Liquemin) eine Gerinnung des Blutes verhindert. Nach Beendigung der Operation wurde Protaminsulfat zur Aufhebung der Heparinwirkung und somit zur Vermeidung von Nachblutungen injiziert.

Résumé. Après discussion des possibilités d'application d'un cœur artificiel, en chirurgie cardiaque, les auteurs décrivent un cœur artificiel utilisé par eux. Un tableau donne un aperçu des 21 essais effectués sur l'animal avec cet appareil (remplaçant le cœur gauche). Pendant la mise en place du cœur artificiel la coagulation du sang était inhibée par l'administration d'héparine (liquémine). Après l'opération, on injecte du sulfate de protamine pour neutraliser l'action de l'héparine et éviter ainsi des hémorragies ultérieures.

Summary. Discussion of the possibilities of introduction of an artificial heart in heart surgery. Description of an artificial heart which has been used for investigations. The study contains a table about 21 investigations on animals (substitution of the left heart) carried out with this apparatus. During the experiments with the artificial heart, the coagulation of the blood was inhibited by administration of heparin (liquemin). After the operation, an injection of sulfate of protamin followed in order to annul the effect of heparin and to avoid hæmorrhages.

Das Endothel(Retothel)-Phänomen der Endocarditis lenta

V. Schilling

Medizinische Universitätsklinik Rostock (Deutschland) – Direktor: Prof. V. Schilling

Das Vorkommen einzelner Endothelien im Blutbild bei schwerer Sepsis, Malaria, Fleckfieber, Typhus, war von *Kraus*, *Netousek*, *Schilling*, *Pröscher*, *Tuschinski*, *Kartaschowa* u. a. beschrieben worden. *Rowley* hatte 1908 bei unbekannter Anämie, *Lede* 1911 bei einer Endocarditis lenta ulcerosa auch das massenhafte Auftreten solcher abnormen Elemente im Blutbild beschrieben, und *Lede* hatte die Zellen nach *Pappenheim* «Phlogocyten» benannt.

Aber erst 1920 wurde von mir an zwei besonders eindrucksvollen Fällen der ganze Umfang und die Bedeutung dieser Erscheinung für das Wesen der Endocarditis lenta dargelegt. Die Schlußsätze lauteten: «Die Monocyten bildeten eine lückenlose Reihe von den typischen großen Mononucleären des normalen Blutes über atypische protoplasmareiche Zellen bis zu den spindeligen endotheloiden Elementen. Ihre Einheit war durch die charakteristische Kernstruktur und das undurchsichtige, fein azurophil bestäubte Protoplasma gegeben. An der Phagocytose beteiligten sich alle Stadien.»

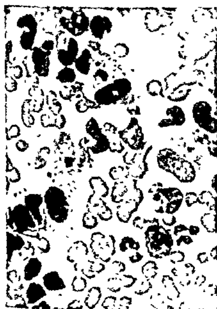


Abb. 1a. Zahlreiche Makrophagen bei En-

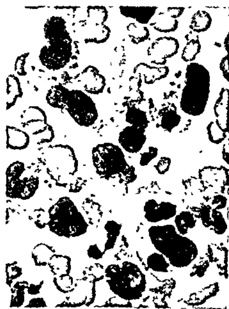


Abb. 1b. Besonders große Makrophagen bei Endocarditis lenta. Gallenpigment und drei verschiedene Leukocyten in einem Phagocyten. Mitte: Übergänge zur normalen Monocytenform (Ohrblutausstrich) (1952).

Wie wichtig dieses einzigartige Blutphänomen für die Diagnose der Lenta sein kann, möge ein Fall von 1950 dartun.

Ein auswärtiger Arzt erkrankte während eines Monats mit unregelmäßigem, geringem Fieber und erlitt einen cerebral bedingten Kollaps. Die behandelnden Kollegen zogen konsiliarisch Prof. *Kathe* (Rostock) wegen Spirilloseverdachts zu. Dieser berichtete mir, daß man viele *geschwänzte Zellen* in der Zählkammer gesehen habe mit *sehr wechselnden hohen Gesamtzahlen*; nachher aber im Ausstrich habe man weit weniger und keine atypischen Zellen mehr gefunden.

Meine sofortige Diagnose lautete. *Endocarditis lenta.* Denn die Laborantinnen hatten augenscheinlich den ersten quellenden Blutstropfen fur die Zahlung, erst weitere Tropfen fur die Ausstriche benutzt Die genannten schweren akuten Infektionen fielen nach dem klinischen Bilde fort. *Dann aber ist das Symptom fast hundertprozentig fur die Endocarditis lenta spezifisch.* Leider ist es nicht immer vorhanden. *Hirscher* hat von 110 Lentafallen meiner Klinik in den letzten Jahren 70 positive registriert. Bei großerer Aufmerksamkeit fand er sogar zuletzt von 21 Fallen 21 positiv. *Hess* gibt von 36 Fällen 31 als positiv an bei wiederholter Untersuchung. Von den 70 Fallen waren 26 nur schwach positiv *Immerhin bedeutet das Phanomen der «Monomakrophagocytose», wie ich es nannte, eine sehr wesentliche Stutze der schwierigen und so verhangnisvollen Diagnose.*

Ein weiterer Schlußsatz 1920 lautete: «Die gleichen Zellen wurden histologisch in Leber, Milz und Knochenmark in starker Vermehrung frei und als endotheloide Elemente vom Typus der *von Kupffer*schen Sternzellen, vom proliferierenden und makrophagischen Endothel sich ablosend, wiedergefunden, ohne daß sich ein Zusammenhang mit lymphoblastischen oder myeloischen Keimzentren ergeben hätte.»

Meines Erachtens war also das Blutphanomen die Folge, ein Symptom einer ganz gewaltigen reaktiven Vermehrung des Reticuloendothels der hämatopoetischen Organe, wie sie *Aschoff-Kiyono* als Wirkung ihrer vitalen Karminfarbungen vorbildlich bewiesen hatten.

Leider erwähnen die meisten größeren Abhandlungen uber Endocarditis lenta (außer *Germer*) nichts von diesem Befund, und selbst die neuesten Fach- und Handbucher (z. B. *Heilmeyer-Begemann*, *Schulten*, *Schoen* und *Tischendorf* u. a.) ubergehen ihn oder schildern ihn so unvollkommen, daß man seine Bedeutung nicht zu erkennen vermag. *Aschoff* und *Schittenhelm* hatten (in *Schittenhelms* Handbuch, 1925) allerdings die Befunde mit den ursprünglichen Abbildungen als sehr wichtig hervorgehoben Die Blutbefunde selbst wurden rasch von *Bittorf*, *Hess*, *Ottander*, *Kartaschowa*, *Joseph* u. a bestätigt, fanden aber in die praktische Klinik keinen Eingang, wie unser obiges Beispiel zeigt.

Der Grund hierfur scheint mir vor allem ein technischer zu sein. Durch *Wollenberg* waren wir bei unseren weiteren klinischen Studien auf die von *Lucey* schon gefundene *«Ohrblutmonocytose»* aufmerksam geworden: Man kann bei Verwendung des aus technischen Grunden sonst verworfenen ersten Bluttropfens bei der Entnahme, vor allem *wenn man jede Beruhrung und auch die ubliche Desinfektion vermeidet*, selbst bei scheinbar vollig gesunden, meist alteren Leuten eine erhebliche Monocytose finden, die auf eine Anschoppung dieser größeren Blutzellen in den kuhlen und weiten Ohrkapillaren hindeutet Der zweite Blutstropfen enthält schon sehr viel weniger und nach kunstlicher Hyperamisierung sind sie meist ganzlich verschwunden Diese Regel traf im Prinzip auch auf die Monomakrophagocytose zu.

In der 3 .
suchungspr
Tropfen, oh
die meisten
Reiben mit
angleichen.

Während ich aus meinen inneren Organbefunden, die spater von *Siegmund*, *Dietrich* u. a. bestatigt und erweitert wurden, und nach den im Blute sonst fehlenden Normoblasten und
Pigment
schloß *L*
den. Die
nie eine

Tabelle 1

Versuchsreihe zur Genese der atypischen Monocyten (gruppiert nach der Monocytenzahl)
(aus *V. Schilling*: Das Blutbild, 3. Aufl. 1924).

Art der Entnahme	Zahl	B	E	Neutrophile				Lymphocyten		Monocyten	Monocyten			Reizformen	Bemerkungen
				M	J	St	S	klein	groß	normal	atypisch	makrophag	endotheloid		
Linkes Ohr ohne Reiben 1 Tropfen	deutlich vermehrt	–	0,5	–	–	12,5	43	27,5	11	5,5	35,5	2,5	(+)	–	unter großen Lymphocyten zweifellos monocytäre Elemente, die schlecht abtrennbar waren
2 Tropfen	deutlich vermehrt	0,5	0,5	–	–	10,5	54	20	10	4,5	28	3,5	(+)	–	
Rechtes Ohr gerieben ohne Äther 1 Tropfen	vermehrt	0,5	0,5	–	–	13,5	43,5	26	7,5	8,5	15,5	0,5	1,5	–	
Rechtes Ohr gerieben mit Äther 1. Tropfen	vermehrt	–	1	–	1	12	40,5	28,5	9	8	14	2	1	–	
Rechtes Ohr gerieben, alte Wunde	etwas vermehrt	–	–	–	–	11	50	26	4	9	11	5	2	1	die hohe Zahl von Makrophagen ist vielleicht der Anfrischung der alten Wunde der vorherigen Zählung zuzuschreiben
Rechtes Ohr gerieben ohne Äther 2. Tropfen	etwas vermehrt	–	0,5	–	–	13	50	23,5	6,5	6,5	7,5	0,5	–	–	
Rechtes Ohr gerieben mit Äther 2. Tropfen	normal	1	1	–	–	11	52,5	28,5	4	2	5	1	1	–	
Linkes Ohr stark gerieben mit Äther 1. Tropfen		–	1	–	–	10	54,5	23,5	6	5	2	–	1	–	

Epikrise. Das Hämogramm ohne Einrechnung der Monocyten bleibt ziemlich gleich. Oxydasereaktion in den atypischen Zellen negativ oder spurweise. Die Präparate wurden ohne Kenntnis der Art der Entnahme ausgezählt. Es ergibt sich von selbst eine Reihenfolge von Blutentnahmen *ohne Reiben und ohne Äther* mit stärksten atypischen Zellen bis zum ganz geringen Vorhandensein *nach starkem Abreiben mit Äther*. Besonders bemerkenswert ist der Befund am linken Ohr ohne Reiben und nach Reiben mit Äther.

Walter unter 50 Fallen keinmal, *Hirscher* bei 21 speziell darauf gepruften Fällen 2mal). *Nur wer nicht athert, nicht massiert, hat Aussicht, das Phanomen häufig zu erhalten, entgegen dem Bittorfschen Phanomen.*

Hess, der später ausdrücklich versicherte, daß er damit die innere Entstehung der Zellen nie habe ablehnen wollen, gab in seinen ersten Nachprufungen von *Bittorf* an, er habe in den Kapillaren die Quellung und Ablösung der Endothelien im Ohrlappchenschnitt tatsachlich gefunden.

Nach *Maximow, Aschoff-Kiyono, Fresen* u. a. sind aber die Endothelzellen der einfachen Kapillaren nicht mehr wie Retothelien oder Histiocyten der Umbildung fähig, wohl aber eventuell neugebildete Kapillaren in einem Entzundungsgebiet. *Dietrich, Siegmund* u. a. beschreiben die ausschließliche Beteiligung der *Marchand*schen *perithelialen* Zellenhistiocyten und des histiocytaren Reticuloendothels der hämatopoetischen Organe.

Bei der Nachprüfung der *Valdman*schen Angaben, daß man durch Schröpfkopfe die Zellen anreichern und manchmal erst hervorrufen konne, entdeckte ich (1949), daß schon vor der Anlegung sich das «Ohrblutphänomen» bei Gebrauch des ersten Tropfens ohne jede Vorbereitung in den positiven Fällen mehr oder weniger an der ganzen Korperoberflache ebenfalls findet. Die Zahlen schwanken allerdings stark (vgl. Tab. 2, Fall Elb.).

Tabelle 2

Gesamtzahlen der Leukocyten an verschiedenen Korperstellen, wenn das Blut des 1. Tropfens verwendet wird (Fall Elb.)

Stets ohne Reiben	Leukocytenzahl
Linkes Ohr . . .	90 000
Rechtes Ohr	66 000
Finger	6 800
Unterarm	8 400
Brust	11 200
Bauch	etwas vermindert
Oberschenkel . . .	etwas vermindert
Unterschenkel	31 000
Fuß	4 900
Große Zehe . . .	ca. 7 000

Schon im Ausstrich zeigt [illegible]
Klebrigkeit: z. B. bietet ein [illegible]
unteren Ende 163 auf 100. [illegible]
wenn man [illegible]
Aschoff- [illegible]
meistens i[illegible]
zeigt, daß [illegible] chern. Viele Autoren haben die *Umwandlung* monocytoider Zellen in typische große Makrophagen im Exsudat und im entzundlichen Gewebe in der Carell-Kultur direkt beobachtet. Klinisch scheint mir die schwere Lungenstauung und die periphere Cyanose den Prozeß des Durchschlüpfens und Anschoppens nur zu begünstigen. Wahrscheinlich werden auch celluläre Kapillarverstopfungen die Entstehung der typischen Mikrothromben durch Erzeugung von «Engrammen» (*Germer*) als primäre Endothelschaden begunstigen; die mykotischen Wandprozesse, die die Pathologie der Lenta beherrschen, spielen möglicherweise sekundar auch eine Rolle. An einem sehr großen Material von Organ- und Haut-

schnitten unserer besten Fälle fanden wir selten einen Anhalt dafur, uberall aber die starken reticulären Reaktionen, die perithelialen Beteiligungen der Histiocyten und ab und zu auch das zu erwartende Bild ungeschadigter Gefäße in nicht-entzundetem Gebiet mit dichten Ansammlungen von histiomonocytaren Zellhaufen.

In diesem Sinne erscheint das klinische Phanomen der «Monomakrophagocytose» symbolisch fur das ganze Wesen der Endocarditis lenta. Es ist fur sie pathognomonisch und eingehender Beachtung wert sowohl hinsichtlich der Diagnose wie auch wahrscheinlich der Prognose dieser schweren Krankheit, wobei die technischen Regeln fur ihre Erkennung strikte beachtet werden mussen.

Verzeichnis der Demonstrationen zum Vortrag (farbige Mikrophotos)

Blut und Hautphänomene

hrombotische Auflagerung.

7 und 8. Fall Vog. Herzklappen, Zusammensetzung des Thrombus aus Monocyten und Makrophagen.

9. Fall Vog. Reihenanordnung von Histiomonocyten im entzundeten Herzmuskel.

10 und 11. Fall Bas. Arterien mit Monocyten im Querschnitt von Hautgefäßen an Elle und Unterschenkel.

Innere Organe

12 und 13. Fall Quer. Leberkapselinfiltrat von Monocyten Tupfpräparat. – Sternzellenhyperplasie und Phagocytose. Leberschnitt.

14 und 15. Fall Bas. Lebertupfpräparat, Übersicht und starke Vergroßerung; zahlreiche Histiomonocyten.

16, 17 und 18. Fall Grunw. Milzschnitt, starke Reticulose. – Milztupfpräparate, die zahlreiche Monocyten und Makrophagen in der Pulpa zeigen.

19. Sektionsfall 697. Großer Thrombus aus Monocyten in einem Lungengefäß (Thromboembolie).

20. Fall Vog. Nierenschnitt. Venose Gefäße mit rein monocytären Thromben.

Schrifttum (einige Hinweise). *Aschoff-Kiyono* Monographie. Jena 1914 – *Bittorf* Dtsch. Arch. klin. Med. 133, 69 (1920). – *Germer*. Ergebn inn. Med. 2, 246 (1931). – *Hess* Dtsch. Arch. klin. Med. 138, 5 (1922). – *Hirscher*. Unveroffentl. Statistik, Rostock 1954 – *Leede* Mitt. Grenzgeb. Hamburger Staats-Krkh. 12 (1911). – *Schilling, V.* Z. klin. Med 88, 1 (1920), Blutbild. G Fischer, Jena 1924. 3. Aufl ; Handbuch d. Physiol. Bethe u Mitarb , VI, 2 (1928), Z ges inn. Med. 1950, Heft 15/16; Verh. 55. Kongr. dtsch Ges. inn. Med Wiesbaden 1949, S 446. – *Schittenhelm*· Handb. d. Blutkrankh. II. Berlin 1925. – *Siegmund* Verh dtsch. path. Ges 1923, 114 – *Valdman:* Klin. Med. (Mosk) 26, 32 (1948).

tung fur die multiple Emboliebildung hingewiesen.

Résumé. Les travaux sur l'endocardite lente passent en général sous silence les faits concernant la monomacrophagocytose, phénomène extrêmement important pour l'interprétation clinique de cette maladie. Cette monomacrophagocytose qui se manifeste non seulement en un seul point de l'organisme, par exemple à la veine de l'oreille, mais qui s'observe sur toutes les surfaces du corps nous a permis de dresser un tableau synoptique avec

diagramme démontrant l'importance de ce phénomène dans la formation des microembolies multiples. La participation du système réticuloendothélial est également mentionnée.

Summary. The phenomenon of monomacrophagocytosis which is an extremely important factor in the clinical conception of endocarditis lenta has been written about for several decades, but summary reports on endocarditis lenta usually fail to mention it. The observation that monomacrophagocytosis is not restricted to the auricular veins, but is a phenomenon distributed over the whole surface of the body and is connected with extensive intern reticulo-endothelial reaction, leads to the demonstration of a synopsis and diagram whereby the significance for the formation of multiple embolisms is pointed out

Anticoagulants in Trauma, Gangrenous Conditions, and Frostbites

Ch E. Brambel and W D. Wise

Mercy Hospital Division, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore (Maryland, U.S.A.)

Introduction. The principle of anticoagulation, that is, chemically induced hypopro-

and acceptance There is still much to be learned about their use in trauma, gangrene and frostbite The role, significance and value of decreased blood coagulability to offset the clot promoting substances accumulating in the circulation from tissue destruction merits careful consideration.

The clinical and experimental use of anticoagulants is not without hemorrhagic hazard. This untoward effect has been greatly minimized by the recognition (9, 16, 26) and availability of the appropriate counteractive vitamin K_1 (2-methyl-3-phytyl-1.4-naphthoquinone) as an antidote, thus making possible complete control of the induced anticoagulation state.

A detailed consideration of the blood clotting mechanism or procedures for its evaluation

essential. The results from recent accumulated literature (3, 13, 22) including our own data have been used to formulate the following brief summary as it pertains to the blood coagulation system.

Mechanism of blood clotting, anticoagulant effect and action of vitamin K_1

inhibitors (22). Upon the evolution of this active clotting component, or, after coagulation has been initiated, rate affecting entities are produced which in turn increase the velocity of the reaction. Thus, we have what seem to be "conversion" and "rate determining" factors These have been variously named by different investigators (1, 17, 22). This generalized concept is helpful in understanding the effect of the administration of the coumarin and

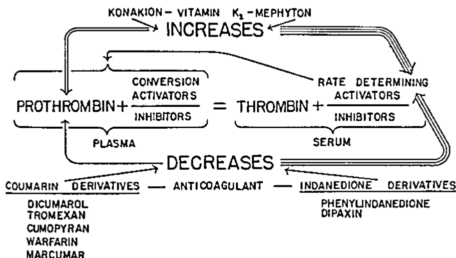


Fig. 1. Antagonism vitamin K_1 and oral anticoagulants.

indanedione anticoagulants and, the corrective or antagonistic action of vitamin K_1. Appropriate details (various factors, etc.) which have been intentionally omitted can be added in the proper places.

The coumarin and indanedione anticoagulants quantitatively decrease prothrombin having no effect on plasma conversion activators (as determined by the two-stage procedure of *Seegers* [23]) and, decrease to a *greater extent* the activity of "rate determining activators" (1) found in serum (modified one-stage clotting assay of *Quick* [19]). Therefore, in order to get any insight at all into the mechanism of action of coumarin and indanedione anticoagulants, three tests are necessary.

Following vitamin K_1 administration there is greater restoration of serum "clotting rate

enhances the inhibitor moiety and blocks the activity of the primary clotting components. Heparin exerts its action in vivo and in vitro, and its action is not affected by vitamin K_1.

Anticoagulants used

route (marcumar and warfarin sodium derivative).

It has been our experience that the drug with the greatest prolonged effect and predictability of response from small doses is the medication of choice. Link compound 63 (cumopyran) was used in experimental cold injury studies on dogs. Dicumarol and cumopyran

d more recently.

reatest prolonged

. It should prove

Intravenous heparin has been used clinically to initiate the anticoagulant effect rapidly, followed with coumarin compounds for long term anticoagulation.

A one-stage plasma clotting proce
routinely used to assay the degree of
administration of coumarin compounds. Since this method measures changes in clotting rate as affected by nonprothrombin entities (activators) and hence gives an overall picture of the clotting potentialities of blood, it is a useful and practical tool for this specific purpose The anticoagulant effect is a complex one which even today is not completely understood.

The Lee-White method for the coagulation time of whole blood was used to assay the heparin effect when this anticoagulant was administered.

Posttraumatic conditions

Experience has shown that gangrene may develop in extremities four to seven days after trauma that has resulted in lacerations and severe crushing injuries It is well established that in extremities that have been caught in heavy machinery gangrene may develop in spite of the fact that they appear viable as long as seventy-two hours after the trauma.

To date 20 cases have been studied. Anticoagulant therapy was attended by satisfactory results and postoperative amputation was unnecessary in 15 cases For 6 of the latter patients amputation appeared imminent on admission to the hospital. The extremities were repaired surgically and therapy with heparin and coumarin anticoagulants was started immediately. The subsequent course of recovery was uneventful and healing by first intention occurred.

Heparin was administered to all 20 patients by continuous infusion immediately upon admission to the hospital. The coagulation time of whole blood (Lee-White method) was maintained between 18–25 minutes for 18–24 hours and clotting tests were done every 4 hours. It was noted that larger amounts of heparin were required for the first 12 hours than for the remainder of the administration period. An initial dose of coumarin anticoagulant (dicumarol or cumopyran) was given at the time the heparin was started intravenously. The oral drug was continued to maintain the coagulability of blood at about 2–2½ times the normal clotting time for the duration of the hospitalization period. No bleeding complications occurred in this group as the result of administration of either heparin or coumarin anticoagulant.

Diabetic and arteriosclerotic gangrene

Anticoagulants have been found to have practical value for prevention of thrombosis in chronic occlusive arterial disease because of the facility of administering the drugs safely and effectively for long periods during which thrombosis may occur The principle of anticoagulation can be applied in patients with diabetic and arteriosclerotic gangrene on the basis of physiological studies which indicate that anticoagulants increase efficiency of circulation paralleled by clinical evidence of improvement (4) The tissues of the extremities in arteriosclerotic patients have less capacity to heal, ischemia is more common and there is a greater tendency toward thrombosis in visceral and peripheral vessels. It is realized that other factors, such as infection and level of blood sugar, play a major role in aggravating the gangrenous condition. Other therapeutic agents, i.e. antibiotics were used in conjunction with the
tantly, one to
the coagulatio
erythematous area. No antagonism between two diverse chemical agents was observed as

long as good intake and output of fluids was maintained Furthermore, no toxic effects were apparent from the dosages used.

Coumarin anticoagulants (dicumarol, cumopyran or marcumar) were administered to 10 patients for diabetic gangrene and to 3 patients for arteriosclerotic gangrene uncomplicated by diabetes but associated with marked uremia. The effect of heparin was not studied in this group. Four of the patients had an insignificant amount of infection with marked arteriosclerosis. Two patients had mild arteriosclerosis and severe infection

Encouraging results were obtained from long term anticoagulation (6 months to 5 years) in seven patients (six were not followed over an adequate period). The gangrenous process did not recur as long as the patient continued on anticoagulant therapy In two instances when the therapy was interrupted gangrene recurred and amputation was necessary. No difficulty was experienced in maintaining these patients at a selected therapeutic anticoagulation level for long periods. Weekly tests for coagulability of blood proved satisfactory to control the induced clotting defect. No hemorrhagic complications were encountered in this small group of patients during this prolonged period of anticoagulation

Cold injury

There is still some question as to whether or not a thrombotic process occurs following frostbite (5). The evidence to date is conflicting. If thrombosis is a factor in the pathology of cold injury, then preanticoagulation and therapeutic anticoagulation should show advantageous results.

The next question that arises. Is preanticoagulation practical? Indeed, this is a problem

[illegible]

conservative depression of the blood coagulation system, as reflected by about twice the normal clotting time, the extent of bleeding from trauma is not any more extensive than would be ordinarily expected. The incidence of sensitivity is fortunately very small The question also arises as to whether exposure to cold will make the anticoagulated individual more susceptible to hemorrhage From a practical viewpoint, it is important that potent coumarin drugs, e.g., marcumar, have been developed of which small doses produce an anticoagulant effect lasting from five to seven days If bleeding should occur, an efficient counteractive is known.

Tissue destruction and interruption of blood supply to the injured area are characteristic phenomena of frostbite Pathological studies (7) uniformly show that damage to blood

injured area or the subject as a whole. Alteration of blood fluidity (viscosity) and the blood coagulation complex (in its broadest sense) may be significant factors contributing to tissue loss, survival or regeneration The question might be posed as follows: What part does intravascular clotting play? Today, this is indeed a controversial but fertile field of investigation. However, it must be emphasized that it represents only a small facet of the

ies on

orted

favorable results of preanticoagulation with heparin in human subjects who were sub-

sequently exposed to experimental freezing. On the other hand, studies in experimental animals suggested that anticoagulants are not indicated and may be detrimental. For example, *Essex* et al. (20) using heparin followed changes induced by frostbite in the rabbit's ear microcinematographically. The blood vessels become blocked with clumped red cells whether or not heparin was used. They concluded that the subsequent pathology was independent of the status of the blood clotting mechanism. According to their interpretation of these observations, thrombosis was not the factor responsible for vascular occlusion The blood vessel wall was irreparably damaged, resulting in increased permeability with fluid loss into the tissue spaces The vascular occlusion was due to dehydration, concentration of red cells and constriction and thickening of the vessel wall.

As pointed out, there is no question that coumarin anticoagulants are potentially hazar-

factors bringing about the hemorrhagic condition. It is much simpler to blame the anticoagulant drug. But if contradictory data are reported, one must search the middle ground for agreement.

From the foregoing discussion it is obvious that anticoagulant drugs and frostbite may injure blood vessels. To inflict two vascular insults, that is, frostbite and anticoagulation to a patient or an experimental animal appears illogical. It would seem that the net result would be additive, resulting in greater tissue and blood loss. But under certain selected conditions, this proves to be not the case.

Preanticoagulation and cold injury

Mongrel dogs weighing 35–45 pounds obtained from the municipal animal shelter were used in this

posure to cold might be possible. However, in our experience, freezing of tissues through muscle

the area to be injured.

The injury was induced with a circular stainless steel container with a flat surface three inches in diameter. The metal container was filled with cracked dry ice one hour before the experiment. The area to be injured was covered with a single layer of gauze wetted with glycerine to prevent adherence of the cold metal surface to the skin which might result in a traumatic tear and add to the complications of the injury.

The container was placed on the selected portion of the thigh with the intervening layer of glycerine gauze. Since the animal was anæsthetized only slight support from a ring stand was used to maintain position. The wet cold metal surface was left in contact for twenty minutes. At the end of this period the dry ice was rapidly removed from the metal container and water at room temperature was poured into it. There was sufficient rise in the temperature of the cold surface to decrease the viscosity of the

glycerine gauze layer. Separation was accomplished immediately. Every effort was made to inflict the same degree of injury in the entire series of dogs—anticoagulated and non-anticoagulated. The importance of reproducible injuries cannot be stressed enough.

After this procedure the dog was returned to its cage and the frozen area permitted to thaw spontaneously at room temperature. No effort was made to treat the lesions in any respect. The injured area in anticoagulated and non-anticoagulated dogs presented the appearance of a slightly depressed, hard, white disc.

The thickness of the solidly frozen area was approximately 1 cm as determined by measurements on sacrificed animals. Ten such animals were examined. Under deep anæsthesia sectors were cut out with a circular saw including the center of the injured area to several centimeters beyond the frozen edge. There seemed to be no transition zone between the frozen and not frozen tissues. The thickness of the solid area was surprisingly uniform in all ten dogs. The solidification of the tissues extended down to the femur.

The following lesion differences between anticoagulated and not-anticoagulated dogs became apparent on the third day after cold injury. a) decrease in generalized edema in the

normal skin color with the exception of a portion of the lower quadrant, b) black necrotic peripheral zone in the cold exposed area of the not-anticoagulated dogs, c) persistence of swelling of the damaged area of the not-anticoagulated dogs

By the eighth day the entire surface of the cold injury had sloughed out to the deep muscle layers of the not-anticoagulated dogs About one-fourth of the original cold injured area sloughed superficially in the anticoagulated dogs. The lesion was moist and presented normal healthy underlying tissues. The circular lesion of the not-anticoagulated dogs was dry, deep and the exposed tissues were purplish

anticoagulated group.

In an effort to avoid individual variation in response between animals the following experimental

In the experiments described, edema occurred in the animals which received anticoagulants, but this was less severe than in the control animals. Therefore, the difference in results in terms of improvement may be due to better and earlier movement of the aggregat-

ed cellular masses in the blood vessels during the recovery phase of the anticoagulated animals. This was accompanied by less tissue loss due to necrosis. The possibility of thrombosis in the peripheral zone secondary to injury cannot be excluded which would be inhibited by the existence of a drug-induced blood coagulation defect.

Tissue destruction has been decreased by at least 60% in the preanticoagulated animals notwithstanding damaged blood vessels and fluid loss. A mechanism as a possible explanation for these results has been suggested. By way of repetition, in spite of the drastic anticoagulation used in these experiments before inducing frostbite, none of the animals showed any signs of hemorrhage at any time in the face of relatively large vascular granulating lesions. The net result was not additive as one might have supposed on a priori grounds.

Whether oral anticoagulants can be used therapeutically with the same degree of success after frostbite has occurred is a matter for further systematic experimentation and analysis of the biochemical factors involved. Some of the major questions requiring an answer are as

Concluding remarks

With a better understanding of the blood clotting mechanism, the availability of more readily controllable anticoagulants and with a better insight into the pathology of gangrene, trauma and frostbite, greater advances in dealing with these conditions can be accomplished.

Anticoagulants appear to have a place in the clinical armamentarium available for treatment of trauma, gangrene and frostbite. There can be but little doubt that these drugs give supportive help in the conditions mentioned The results in general are most encouraging and merit further investigation—the potentialities seem unlimited.

1. *Alexander, B., De Vries, A., Goldstein, R*, and *Landwehr, G*: Science 109, 545 (1949). – 2. *Allen, E. V., Hines, E. A.* jr., *Kvale, W. F.*, and *Barker, N. W* Ann. intern. Med. 27, 371 (1947). – 3. *Biggs, R.*, and *Macfarlane, R. C* Human Blood Coagulation. Ch. C. Thomas, 1953. – 4 *Brambel, C. E*, and *Loker, F. F.* Arch. Surg. 48, 1 (1944) – 5 *Brinkhous, K. M* Josiah Macy Jr. Foundation, Conf. on Cold Injury 2, 191 (1952). – 6 *Bruzelius, S.* Acta chir. scand. Suppl 100 (1945). – 7. *Ericksen, D. J.*: Thesis, Grad. School Univ. Minnesota 1948 – 8 *Field, J. B, Goldfarb, M. S, Ware, A. G.*, and *Griffith, G C*: Proc. Soc. exp. Biol (N Y) 81, 678 (1952) – 9. *Hanson, H. H, Barker, N W*, and *Mann, F. D.*: Circulation (N. Y) 4, 844 (1951) – 10 *Jaques, L B., Gordon, E.*, and *Lepp, E.* Canad med. Ass. J. 62, 456 (1950). – 11. *Jurgens, R.*: Schweiz med. Wschr. 83, 20, 471 (1953). – 12 *Keyes, J W., Drake, E. H., James, T N.*, and *Smith, F J.* Amer J. med. Sci. 226, 607 (1953) – 13. *Koller, F., Loeliger, A., Duckert, F.*, and *Hu Wang, H* Dtsch. med Wschr. 77, 528 (1952). – 14. *Lange, K, Weiner, D*, and *Boyd, L.* New Engl. J Med. 237, 383 (1947). – 15 *Link, K. P* Harvey Lect. 39 (1944). – 16 *Miller,*
– 17. *Owren, P. A* Acta med.

1951. – 20. *Quintanilla, R., Krusen, F.*,
Z. von, and *Kubik, M* Schweiz. med Wschr. 78, 785 (1948). – 22 *Seegers, W. H.* Harvey Lect. 47, 180 (1951/52). – 23. *Seegers, W H.*: Josiah Macy Jr Foundation, Conf Blood Clotting and Allied Problems Transaction 1 (1948). – 24. *Shapiro, S.* Angiology 4, 380 (1953). – 25 *Soulier, J. P*, and *Geguen, J.*. Rev. Hémat. 3, 180 (1948). – 26. *Toohey, M* Brit. med J 1954/I, 1020. – 27. *Wise, W D., Loker, F. F.*, and *Brambel, C. E* Surg. Gynec Obstet. 88, 486 (1949). – 28. *Wright, I. S*. Amer. J. Med. 14, 720 (1953). – 29. *Zilliacus, H.* Acta med. scand. Suppl. 1946.

Summary. Chemotherapeutic impairment of the blood coagulation mechanism has proved advantageous in cases of trauma and of various types of gangrene including frostbite. The comparative merits of coumarin derivatives and heparin will be reviewed in relation to clinical and experimental data

Preanticoagulation in experimental frostbite will be discussed Current literature reveals that anticoagulants under certain conditions have a damaging effect on the blood capillaries with resulting hemorrhage. To inflict two vascular insults, frostbite and anticoagulation to an experimental animal appears illogical. It would seem that the net result would be additive with greater tissue and blood loss. Under certain selected conditions this proves to be not the case.

The principles of chemotherapy which will be presented were found to yield the anticipated results in post-traumatic and arteriosclerotic gangrene. Strong indications have thus been obtained that the prevention of the development of gangrene in post-traumatic cases can be accomplished.

Zusammenfassung. Die chemotherapeutische Beeinträchtigung der Blutgerinnung hat sich als vorteilhaft erwiesen in Fällen von Trauma und verschiedenartiger Gangran, einschließlich Frostbeulen. Die jeweiligen Vorzuge von Cumarinderivaten und Heparin werden dargelegt im Hinblick auf klinische und experimentelle Befunde.

Die Anwendung von Antikoagulantien vor dem Setzen experimenteller Kälteschaden wird diskutiert. Die neuere Literatur enthalt Hinweise auf die schädigende Wirkung der Antikoagulantien auf die Blutkapillaren die Blutungen zur Folge hat. Es erscheint unlogisch, bei Versuchstieren gleichzeitig zwei Gefaßschadigungen (Frostschaden und Antikoagulantien) hervorzurufen. Es ware zu erwarten, daß das Endergebnis in einer additiven

besteht Unter gewissen speziellen Be-

n ergaben die erwarteten Ergebnisse bei posttraumatischer und arteriosklerotischer Gangran Es besteht deshalb guter Grund zur Annahme, daß es moglich sein wird, das Fortschreiten der Gangran in posttraumatischen Fällen zu verhindern

Résumé. L'altération du mécanisme de la coagulation à l'aide d'agents chimiothérapiques s'est révélée utile dans certains traumatismes et dans divers types de gangrène, y compris les gelures. Les avantages respectifs des dérivés du dicoumarol et de l'héparine sont énumérés sur la base d'observations cliniques et expérimentales

Discussion de l'emploi préventif des anticoagulants dans la gelure expérimentale La littérature met souvent en évidence l'effet nuisible des anticoagulants sur les capillaires et les hémorragies qui en résultent Certes, il ne paraît guère logique d'infliger à un animal de laboratoire simultanément deux traumatismes vasculaires, à savoir par congélation et par anticoagulants. Le résultat en serait, semble-t il, simplement cumulatif, soit: plus grandes lésions tissulaires et plus fortes pertes de sang Cependant, on constate dans certaines conditions que tel n'est pas le cas

Les agents chimiothérapiques ont donné les résultats escomptés dans la gangrène post-traumatique et la gangrène artério-scléreuse Ainsi, on a pu acquérir la conviction qu'il est possible de prévenir la gangrène post-traumatique par les anticoagulants

Neue Ergebnisse der kombinierten Behandlung mit Antikoagulantien und Röntgenstrahlen

W. M. Donner

Rontgentherapieabteilung des Krankenhauses der Augustinerinnen und Strahleninstitut der AOK Koln (Deutschland) – Chefarzt: Prof. W. Teschendorf

Der Einfluß der Rontgenstrahlen auf die Blutgerinnung ist seit den Untersuchungen *Stephans* (12) im Jahre 1920 wiederholt überprüft worden (1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 16). Die Resultate waren durch methodische Mängel uneinheitlich und gegensätzlich, wenn

jugendlichen Menorrhagien, bei Magen-Darm-Blutungen, bei der Werlhofschen Erkrankung, bei der Schönlein-Henochschen Purpura sowie den Hamorrhagien bei Sepsis, Vergiftungen und Arzneimittelschadigungen.

Wir hatten uns in diesem Zusammenhang die Aufgabe gestellt, an einem großen Krankengut die Folgen der verschiedenartigen Rontgenbestrahlungsmethoden auf den Ablauf der Blutgerinnung zu studieren und dabei besonders den Prothrombinspiegel zu kontrollieren (4). Die Bestimmungen wurden nach der von *Schulze* modifizierten Zweiphasenmethode durchgefuhrt Als Ergebnis haben wir folgende Gesetzmaßigkeiten gefunden:

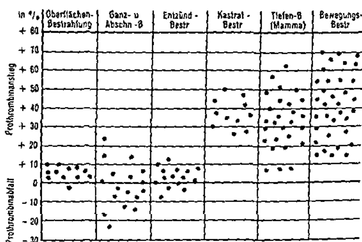


Abb. 1. Rontgenstrahlen und Prothrombinspiegel unter verschiedenen Bestrahlungsbedingungen (331 Einzeluntersuchungen an 116 Patienten).

Bei der sogenannten Oberflachenbestrahlung von Hautkrankheiten (Abb. 1) tritt keine Abweichung des Ausgangswertes wahrend der Behandlungszeit auf. Auch die Entzundungsbestrahlung, die im Vergleich
(50–100 r) in jeder Sitzung arbeitet u
deformans angewandt wird, läßt den
bei der Fernbestrahlung von Lymphogranulomatosen, chronischen Leukamien und generalisierten Metastasierungen eine geringe Hemmung der Prothrombinproduktion eintreten. Diese sogenannte Telerontgentherapie verabfolgt geringste Dosen (10–30 r pro Sitzung und Woche) aus *großen* Abständen (1,5–2 m) auf den ganzen Korper des Patienten (13). Im

Gegensatz hierzu beobachteten wir bei der Verabreichung hoher Dosen, die zur Tumorvernichtung eingesetzt werden, Steigerungen des Prothrombinspiegels bis zu 90 und 100% über den Ausgangswert. Als besonders interessant muß die Feststellung gelten, daß parallel mit dem Anstieg der Prothrombinwerte Beschwerden der Patienten auftreten, die als Röntgenkater bezeichnet werden und die sich in Übelkeit, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit äußern. Verhindert man diese strahlenbedingte Hyperprothrombinämie oder senkt man den bereits angestiegenen Prothrombinspiegel mit gerinnungshemmenden Mitteln, so bleiben die Beschwerden aus oder verschwinden, wenn sie aufgetreten waren, innerhalb 24–30 Stunden nach der Medikation. Wir gaben Tromexan, nach einer anfänglichen höheren Dosis (0,9 g während 2 Tagen), 4mal täglich ¼ Tablette und konnten so Unterbrechungen der Bestrahlungsserien vermeiden (Abb. 2). Nach unseren Erfahrungen von fast 3 Jahren an etwa 350 Patienten können wir sagen, daß der sogenannte Röntgenkater in Zusammenhang zu bringen ist mit Störungen des Blutgerinnungssystems im Sinne der Hyperprothrombinämie.

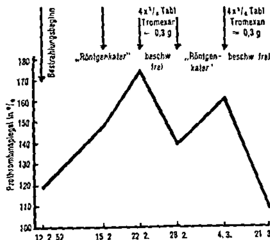


Abb. 2. Prothrombinspiegel und Röntgenkater unter Tromexanbehandlung (Patientin H., 38jährig, Portiokarzinom [Totaloperation], X. Serie).

Als sichtbarer Beweis der Gerinnungsbeschleunigung während und nach intensiver Röntgenbestrahlung ist das Auftreten von Thrombophlebitiden, Thrombosen und, wie wir von

Diese Tatsache ist unserer Ansicht nach auf die Verhinderung der im direkten Strahlungsbereich üblichen bindegewebigen Abkapselung neoplastischen Gewebes, auf die weitgehende Einschränkung von Schrumpfungsvorgängen und auf eine vermehrte Durchblutung des Gewebes zu beziehen. Hier hat sich die gefäßwirksame Komponente des von uns angewandten Tromexans bewährt. Die Frage, inwieweit Gerinnungsfaktoren an der Entwicklung maligner Geschwulste beteiligt sind und inwieweit Antikoagulantien eine hem-

mende Wirkung auf das Krebswachstum ausüben, soll hier nur angedeutet werden. Nach den neuesten Mitteilungen in der Literatur (7) kann man möglicherweise eine unterstützende Wirkung der Dicumarole in dieser Hinsicht erwarten, so daß der kombinierten Behandlung mit Antikoagulantien und Röntgenstrahlen eine noch weitgehendere Bedeutung zukommen könnte.

Zur Intensivierung des Strahleneffektes durch gerinnungshemmende Mittel folgende Beispiele:

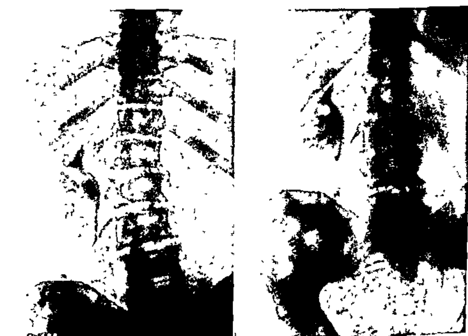
1. Bei einer Patientin waren wegen doppelseitigen Mammakarzinoms Tiefenbestrahlungen vor der Amputation erforderlich. Rechts wurden 3200 r Einfalldosis gegeben und keinerlei Hautreaktion beobachtet, links erzielte die gleiche Dosis eine starke Rötung und exsudative Reaktion unter gleichzeitiger Tromexanmedikation. Während rechts die zu tastenden Tumorknoten sich nur etwas verkleinerten und verhärteten, waren sie auf der linken Seite nach der Bestrahlung fast vollständig verschwunden. Die doppelseitige Amputation bestätigte den Palpationsbefund.

2. Bei einer Milzvenenthrombose mit einem großen Milztumor, der bis ins kleine Becken reichte, brachte sowohl die alleinige Röntgenbestrahlung als auch die alleinige Tromexanmedikation keine Linderung der Spannungsschmerzen und keine Beeinflussung der Tumorgröße. Die kombinierte Behandlung führte dagegen zur Beschwerdefreiheit und Verkleinerung der Milz (Abb. 3).

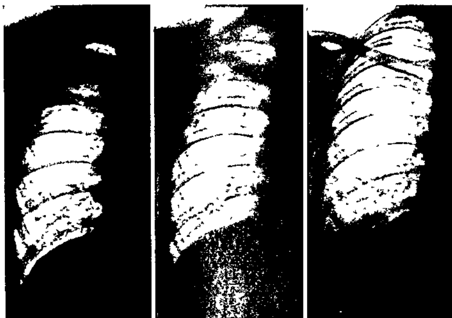
3. Bei der flankierenden Bestrahlung des Mammakarzinoms kommt es gelegentlich zu Strahlungsindurationen der Lunge, die sich zunächst in einer exsudativen, pneumonieartigen Reaktion (Verschattung) darstellen. Diese Veränderungen wandelten sich nach den bisherigen Beobachtungen im Laufe eines halben Jahres in bindegewebige Stränge um. Bei gleichzeitiger Tromexanmedikation

[illegible]

Stränge umgewandelt wurde. Es ist also gelungen, den sonst schicksalmäßigen Verlauf abzufangen und das Exsudat noch zur Resorption zu bringen (Abb. 4).



[illegible] Milztumors bei Milzvenenthrombose nach kombinierter Behandlung mit
A [illegible]
R [illegible]
[illegible] Höhe.



29.5.1953 12 6 1953 23.6.1953

Abb. 4. Ablauf einer Strahlenreaktion im rechten Lungenoberfeld nach Mammabestrahlung unter Tromexanmedikation.

warten sind.

1 *Adams, W* Strahlentherapie 71, 114 und 248 (1942) – 2. *Beller, F. K* Fortschr Rontgenstr. 75, 95 (1951) – 3. *Bock, H*, und *Rausche, C* Dtsch med Wschr 52, 48, 2025 (1926) – 4. *Donner, W. M* 34 Tag dtsch Rontgenges. Wiesbaden, April 1952, Dtsch med. Wschr 77, 1326 (1952); 3. int. Therap kongr. Madrid, Oktober 1952. – 5 *Gietzelt, F* Habil -Schrift, Leipzig 1949 – 6 *Henkel, M.*, und *Gueffroy, H.*. Zbl. Gynäk. 11, 409 (1922) – 7 *Keil, E* Strahlentherapie 93, 223 (1954). – 8 *Kolta*, , 754 e der . *Ste*- apie 181,

und Schrumpfungsvorgängen, die den rontgentherapeutischen Bemuhungen entgegenstehen

Die Rückfuhrung des Prothrombinpotentials auf normale Werte beseitigt fast schlagartig

oben erwähnten Bestrahlungsfolgen in eindrucksvoller Weise und intensiviert sogar den Strahlungseffekt. Bei der Behandlung mit gerinnungshemmenden Mitteln hat sich der Essigsäureäthylester des Dicumarols (Tromexan) besonders bewährt.

Résumé. La radiothérapie agit sur la coagulation sanguine. La téléradiothérapie ne provoque pratiquement qu'une inhibition peu importante de l'élaboration de la prothrombine dans le foie. En revanche, l'application de fortes doses de rayons X (traitement anticancéreux, par exemple) fait augmenter les valeurs de la prothrombinémie jusqu'à un niveau pathologique. On a vu des malades faire, à l'occasion, des thrombophlébites et, plus rarement, des embolies, pendant un traitement radiothérapique. Une autre conséquence de l'hyperprothrombinémie secondaire aux rayons X est l'apparition concomitante du mal des rayons, dont les symptômes (nausées, anorexie, vertiges, maux de tête) peuvent être parfois très pénibles. On observe dans le territoire un enkystement des tissus néoplasiques, une fibrose du tissu pulmonaire et des atrophies qui font, en principe, obstacle aux mesures radiothérapiques et qui peuvent être évités par l'emploi des anticoagulants.

Le rétablissement d'une prothrombinémie normale permet de combattre d'une façon spectaculaire les symptômes subjectifs du mal des rayons, facilitant ainsi la poursuite du traitement et l'administration de la dose prévue d'irradiations. La normalisation de la synthèse de la prothrombine évite d'une façon frappante les effets secondaires indésirables des rayons X. Cette mesure intensifie l'action thérapeutique du traitement. L'administration d'anticoagulants, en particulier sous la forme de l'ester éthyl-acétique du dicoumarol (tromexan), s'est révélée efficace.

occur. A further result of this irradiation-hyperprothrombinæmia is the appearance of so-called rœntgen malaise, characterized by symptoms of nausea, loss of appetite, giddiness, headache In the actual field of irradiation encapsulation of neoplastic tissue, fibrosis of the lung and shrinking processes occur which are not intended therapeutically and which are prevented by anticoagulants.

When the prothrombin values are reduced to normal the subjective symptoms of malaise disappear almost at once and the requisite rœntgen doses can be given without disturbance.

Fı

se

co

Siderotherapia intravenosa inflammationis bei Erkrankungen der Gefäße

(Ausstellung)[1]

A. Naegeli, St. Moritz/Zurich (Schweiz)

Zusammenfassung. Akute Anreicherung des Plasmaeisens durch intravenose Injektion von Ferroeisen auf das Mehrfache seines Normalwertes (ca. 100 γ%) uber die Eisenbindungskapazität des Plasmas hinaus (normal 320 γ%, herabgesetzt auf 200 γ% bei Infek-

Genese, sofort eine deutliche Ruckbildung aller Entzundungserscheinungen: die momentane negative Herdreaktion. Die alleinige Anwendung dieser Behandlungsmethode gestattet, auch bei entzundlichen Affektionen des Gefäßsystems erstaunliche therapeutische Erfolge zu erzielen (Thrombophlebitiden, Arteriitiden, Coronarsklerose, Myokardinfarkt usw.). Die von jeher vermutete Ansammlung der Ferroionen am Entzundungsherd, neuerdings experimentell bewiesen, wirkt der Hypoxämie der affizierten Gewebe entgegen und steigert damit deren Vitalität und Resistenz in ungeahnter Weise Eine willkommene Begleiterscheinung dieser Siderotherapie ist die im Anschluß an die Injektionen regelmäßig zu beobachtende Verlängerung der Gerinnungszeit, welche, als Antikoagulantientherapie durchaus genugend, nie zu extremen Graden der Gerinnungshemmung fuhrt. Die Technik der intravenosen Ferroeiseninjektion ist einfach 2 mg Fe (z B. Ferro 66 von Promonta) stoßweise alle 30 Sekunden bis zur vollen Ausbildung der Allgemeinreaktion als Conditio sine qua non der momentanen negativen Herdreaktion.

Résumé. L'augmentation brusque du taux du fer dans le plasma par l'injection intraveineuse d'un sel ferreux – qui porte ce taux à un multiple du chiffre normal (environ

classique (rougeur du visage, sensation de chaleur, nausées, etc.), mais provoquent aussi dans tous les foyers d'inflammation, quelle qu'en soit la genèse, une régression nette et immédiate de tous les phénomènes inflammatoires réaction focale momentanée négative. A elle seule, cette méthode donne des résultats thérapeutiques étonnants, même dans les maladies inflammatoires du système vasculaire (thrombophlébites, artérites, sclérose des coronaires, infarctus du myocarde, etc) La concentration des ions ferreux au foyer de l'in-

Fe (par exemple Ferro 66 Promonta) toutes les 30 secondes, jusqu'à ce que le réaction générale soit pleinement développée, condition «sine qua non» de la réaction focale momentanée négative.

Summary. The intravenous injection of iron may produce a sharp rise in the plasma iron up to several times the normal value (approximately 100 γ%) over and above the iron-

[1] Cf Congrès international de Gynécologie et d'Obstétrique, Genève 1954: Exposition scientifique.

binding capacity of the plasma (normal 320 $\gamma\%$, reduced to 200 $\gamma\%$ in cases of infection and inflammation); this leads to the presence of free ferro ions in the circulating blood. These produce the usual systemic reactions (flushing of the face, feeling of heat, nausea, etc.), but at the same time markedly promote the regression of all symptoms of inflammation at the focal point, irrespective of the cause of the inflammation; this is the momentary negative focal reaction ("momentane negative Herdreaktion"). This method of treatment alone produces astounding results in inflammatory vascular diseases such as thrombophlebitis, arteritis, coronary artery sclerosis, myocardial infarction, etc. The collection of ferro ions at the focus of inflammation—long assumed and recently proved by experiment—counteracts the hypoxæmia of the affected tissues and so increases their vitality and resistance in a manner hitherto unsuspected A welcome accompaniment of this siderotherapia is the prolongation of the coagulation time that invariably follows iron injections, as an anticoagulant therapy, this is quite sufficient in itself, without ever leading to extreme inhibition of coagulation. The technique of intravenous iron injection is simple: 2 mg Fe (e.g. Ferro 66 Promonta) every 30 seconds, until the systemic reaction is complete—this is the conditio sine qua non of the momentary negative focal reaction.

Discussion

during the visit of the Coagulation Laboratory of the Medical Departement, University of Zürich (Kantonsspital), on Factor X and Hæmophilia

F. Koller summarizes the experiments performed in this laboratory during the last year. These led to the conclusion that besides factor VII and factor IX (= Christmas factor, PTC) a third serum factor must exist, called factor X, the existence of which is demonstrated by mixtures of various sera in the thromboplastin generation test Serum of a patient receiving dicumarol e g produces a marked delay of thromboplastin generation, even if factor VII has been brought to normal by the administration of vitamin K_1. Similarly serum from a patient with hæmophilia B (deficient in factor IX or Christmas

by the high prothrombin content of the latter but has to be ascribed to the existence of a third serum factor.

Up to now no unequivocal case of congenital factor X-deficiency has been found, although the sera of some rare so-called "hæmophilia B"-cases show mutual normalization (at least partially), when mixed in the thromboplastin generation test.

Among 30 Swiss cases of hæmophilia studied, 20 were found to have hæmophilia A and 10 hæmophilia B. A family with *Brinkhous*' allelic form of hæmophilia A has been investigated and the pedigree established.

In two brothers with congenital factor V deficiency (Owren's parahæmophilia) a concomitant hæmophilia A could be demonstrated.

R Biggs thinks that in Christmas disease mild (allelic) forms may also occur. These may account for the above mentioned mutual normalization in the generation test. Other cases still remain unexplained. In some instances it was found that no normalization occurs when serum of dicumarol-patients is mixed with that of "Christmas"-patients No explanation has been found as yet.

P. Owren has studied the level of antihæmophilic globulin in his case of parahæmophilia and found it to be 70–80% of the normal value In cases of hæmophilia B proconvertin ranged from 70–80%. Studies of hæmophilic patients in Norway revealed that about the same number suffered from hæmophilia A as from hæmophilia B

F. Brinkhous discussed the nomenclature in hæmophilia. Christmas disease should not be called hæmophilia B for the genic locus of antihæmophilic globulin and of Christmas factor is *not* the same. In the allelic forms studied by *F. Brinkhous* the alleles have the same genic locus as in the classical form. Therefore the name of allelic hæmophilia is justified.

F. Koller mentions that there is no difference as regards the clinical picture and the hereditary transmission, between hæmophilia A and hæmophilia B. A differentiation becomes possible only by laboratory analysis This is the reason why both forms—in our opinion—should be called "hæmophilia"

W. Seegers thinks, that a great number of different forms of hæmophilia will be found in the future. His studies led him to conclude that hæmophilia A is caused by the increase of an antihæmophilic globulin inhibitor. Another disease might be due to a deficiency of antihæmophilic globulin. Furthermore a combination of both might be possible. The same variations are theoretically imaginable in Christmas disease, although no indication of an inhibitor of Christmas factor has yet been found As theoretically all these combinations are possible, no definite nomenclature can be established so far.

F. Koller hopes that the newly founded committee for unification of nomenclature will be successful in its efforts.

XV. Resolution

betreffend die Vereinheitlichung der Nomenklatur der Blutgerinnungsfaktoren

concernant l'unification de la nomenclature des facteurs de la coagulation du sang

Regarding the Creation of a Committee on the Nomenclature of Blood Clotting Factors

Plenarsitzung – Séance plénière – Plenary Session

Prof. *Th. Koller*, Präsident der Tagung:

Es hat sich gezeigt, daß nebst der Schaffung internationaler Stellen zur Registrierung der geographisch bedingten Thrombosehäufigkeit und zur Sammlung der Literatur über das Gebiet Thrombose und Antikoagulantien, ein besonders aktuelles Problem die Vereinheitlichung der Nomenklatur der Gerinnungsfaktoren ist, und ich möchte Herrn Prof. *I. S. Wright* bitten, Ihnen diese Frage im Auftrag der wissenschaftlichen Kommission vorzulegen.

Prof *I. S. Wright*:

Great progress has been made in understanding the mechanism of clotting and its treatment in closely correlated fields. 1. Chemistry and physiological changes. 2. Pathological phenomena 3. Clinical treatment and prevention of thromboembolism.

As this congress attests, we are far from content with our results and knowledge to date. The chemists are discovering and isolating new substances from the blood at such a rate that the evaluation of their actions and importance lags far behind. For many of them we have little or no evidence as yet that they are actually of significance in the clotting process. Others are of prime importance.

At the other end of the spectrum another group of chemists is producing anticoagulant drugs at such a rate that their evaluation is also lagging behind. A third group of chemists, often overlapping these, is interested in a considerable variety of tests and modifications of tests for manifestations of clotting tendencies in the blood.

In the midst of this whirlpool of hyperactivity is the clinician who sees the evidence for the value of anticoagulants but is confused by the nomenclature of the various factors, the determinations of the different tests and the claims for the numerous anticoagulants.

Those of us who are here assembled have as an ultimate goal the desire to make available to physicians and to patients the world over any treatment for thromboembolism which is of established values.

One of the primary steps in communication between people as well as scientists and indeed nations is the development of common terms with identical meanings wherever they are used. In this science has long been in advance of diplomacy and we should strive to develop further in this direction. Thus far we have not achieved this in our terminology for the factors which play a part in blood clotting. As you are all well aware the same factors are known by different names not only from country to country but within single countries from laboratory to laboratory. This has greatly confused workers in the field, but while they are beginning to clarify this problem among themselves it is unclear, confusing and distinctly discouraging to clinicians and technicians who wish to become familiar with the problem in order to apply it in the treatment of patients.

I submit to you, ladies and gentlemen, that this is an appropiate time and place to take the first steps to improve this situation by setting up a committee for the purpose of attempting

to develop a standardized nomenclature of the factors which play a part in the clotting of the blood. It is not anticipated that this will be an easy task and it will probably require several years to accomplish its mission. Nevertheless, there appears to be a considerable sentiment in favor of making a start in this direction I should, therefore, like to propose the following resolution for your consideration and I hope favorable action.

Resolved: That recognizing the desirability of attempting to develop a standardized nomenclature wherever possible in science, the first international conference on thrombo-embolism hereby requests and empowers the president and executive committee of this congress to appoint a committee representative of the various disciplines and interests

Prof. *Th. Koller* dankt Herrn Prof *I S Wright* fur seine Worte, worauf die Resolution
. Er schlägt abschließend vor, daß
–1959 in Skandinavien stattfinden
Thromboseprophylaxe.

Die endgultige Abstimmung uber die Bildung dieses Komitees zur Vereinheitlichung der Nomenklatur der Gerinnungsfaktoren ergab einstimmige Befurwortung.

Tentative Committee

Prof *I. S. Wright*, M.D., Chairman, 400 Madison Avenue, New York 17 (N. Y., USA)
Prof. *T. Astrup*, Biological Institute, Carlsberg Foundation, Copenhagen (Denmark)
Prof. *K. Brinkhous*, M.D., University of North Carolina Medical School, Chapel Hill (N. C., USA)
Doz. Dr. *E. Deutsch*, Medizinische Universitätsklinik Wien (Österreich)
Prof. *R. G McFarlane*, Radcliffe Infirmary, Oxford (England)
Dr *R. Ferguson*, 403 North Tyron Street, Chapel Hill (N C , USA)
Prof *R B Hunter*, Department of Pharmacology and Therapeutics, Medical School, Dundee (Scotland)
Prof. *L B. Jaques*, Department of Physiology, University of Saskatchewan, Saskatoon (Canada)
Prof. *H. Jensen*, Army Medical Research Laboratory, Fort Knox (Kentucky, USA)
Prof *J. E. Jorpes*, Caroline Institute, Stockholm (Sweden)
Prof. *F. Koller*, Medizinische Abteilung des Krankenhauses Neumunster, Zollikerberg/Zurich (Schweiz)
Prof. *K. Lenggenhager*, Chirurgische Universitätsklinik, Bern (Schweiz)
Prof. *P. de Nicola*, Via Calchi 7, Pavia (Italie)
Prof. *P. Owren*, Rikshospitalet, Oslo (Norway)
Prof. *A. Pavlovski*, Anchorena 1710, Buenos Aires (Argentina)
Prof. *A. J. Quick*, 561 North 15th Street, Milwaukee (Wisconsin, USA)
Prof. *W. Seegers*, Wayne University College of Medicine, Detroit (Michigan, USA)
Dr *J. P Soulier*, Centre National de Transfusion Sanguine, 6 rue Alexandre-Cabanel, Paris XV (France)
Dr. *M. Verstraete*, Laboratoire de Physiopathologie, 57, Voer des Capucins, Louvain (Belgique)
Prof. *E Wohlisch*, Universität Wurzburg, Wurzburg (Deutschland)

Ex officio.

Prof. *Th Koller*, Universitätsfrauenklinik, Basel (Schweiz)
PD Dr. *W. Merz*, Universitätsfrauenklinik, Basel (Schweiz)

XVI. Panel-Discussion[1]

Opening remarks

Th. Koller, Basel

It is our great privilege to welcome you here in the auditorium of our University. More than ten years have elapsed since these new rooms were completed, after the ancient building, situated on the Rhine, became too small for the requirements of the strongly growing faculties

in the future as in the past.

We are happy to have the opportunity of gathering specialists of particularly reputation in a small circle this evening; in such a small circle, problems are more easily discussed than in a large conference hall. The idea behind these gatherings is to have a particular problem outlined by someone in order to have a basis for subsequent discussion in which various points may be stressed, whereas other points may appear too problematic and need further investigation.

Mr. *Merz*, our general secretary, contacted some time ago the various members with the approval of the scientific committee and organized three groups for this evening with three chairmen, who will now lead the discussion

All of you are invited to join the discussion later, as far as time permits. As for myself, I

that all of us may benefit in a positive sense

The chairmen of the three groups of the panel are for the first group to discuss problems concerning the control of anticoagulant therapy Mr *J. E. Jorpes* from Stockholm, for the second group to discuss the use of anticoagulants in myocardial infarction and atherosclerosis Mr. *I. S. Wright* from New York, and for the third group to discuss prophylaxis of thrombosis, treatment of manifest thrombosis and technique of heparin application Mr *J. F. Nuboer* from Utrecht

[1] Written votes have also been added here For the benefit of all participants of the Congress, a summary of the results was given in the last plenary session of the Conference.

GERINNUNGSPHYSIOLOGEN
PHYSIOLOGISTES DE LA COAGULATION SANGUINE
PHYSIOLOGISTS OF BLOOD COAGULATION

Jorpes, J. E., Sweden, Moderator
Seegers, W. H., USA, Secretary
Winterstein, A., Switzerland, Secretary

Astrup, T., Denmark
Biggs, R., Great Britain
Brambel, Ch. E., USA
Breda, R., Italy
Brinkhous, K., USA
Burstein, M., France
Deutsch, E., Austria
Favre-Gilly, J. E., France
Fonio, A., Switzerland
Goossens, N., Germany
Hartert, H., Germany
Jaques, L. B., Canada
Koller, F., Switzerland
Lehmann, J., Sweden
Mandel, P., France
Marbet, R., Switzerland
Mascart, P., Belgium
Matis, P., Germany
Merz, W. R., Switzerland
de Nicola, P., Italy
Oeri, J., Switzerland
Owren, P. A., Norway
Sartori, C., Germany
Smith, J., USA
Soulier, J. P., France
Thies, H. A., Germany
Verstraete, M., Belgium
Weiner, M., USA

Behandelte Fragen – Questions traitées – Questions discussed

A. Kontrolle der Antikoagulantientherapie mit Präparaten der Wirkungsweise des Dicumarols

I. Quicks Methode der «Prothrombinzeit»-Bestimmung und ihre Modifikationen

1. Ist diese Methode in ihrer ursprünglichen Form geeignet?
2. Wie lange nach der Blutentnahme kann die Bestimmung ohne Beeinträchtigung der Resultate durchgeführt werden?
3. Weitere Fragen betreffend die Technik dieser Methode:
   a) Ist die tägliche Aufstellung einer Standardkurve notwendig?
   b) Welche Anforderungen stellen Sie an die Thrombokinase?
4. Angabe der Resultate
   Welche von den drei Möglichkeiten halten Sie für am zweckmäßigsten?
   a) Angabe der «Prothrombinzeit»?
   b) Angabe des sogenannten Prothrombinwertes nach Quick in % der Norm (auf Grund einer Standardkurve)?
   c) Angabe als Index (Quotient: Prothrombinzeit normal/Prothrombinzeit des Patienten)?
   d) Welches sind die therapeutisch optimalen Werte?
5. Bed-side-Methoden unter Verwendung von Vollblut
   a) Welches ist Ihre Meinung über die Bed-side-Methoden?
   b) Welches ist Ihre Meinung über die Mikromethoden?
   c) Sind Methoden, die ohne Kontrolle der Temperatur und der Volumina arbeiten, zulässig?

II. Methoden zur Bestimmung des Prothrombin-Faktor VII-Komplexes (Prothrombin-Proconvertin-Komplex)

   a) Halten Sie diese Methode für geeignet?
   b) Welches sind die therapeutisch optimalen Werte?

III. Bestimmung einzelner Faktoren

1. Prothrombin
   a) Ist die Bestimmung des wirklichen Prothrombingehaltes als Ergänzung zur Faktor-VII-Bestimmung zu empfehlen?
   b) Genügt sie für sich allein zur Kontrolle?
   c) Einstufenmethode (bei Konstanthaltung der übrigen Faktoren) oder Zweistufenmethode?

2. Faktor VII
   a) Ist die alleinige oder zusätzliche Bestimmung von Faktor VII zu empfehlen?
   b) Welches sind die therapeutisch optimalen Werte?
3. Faktor X
   Ist die Erfassung dieses Faktors für die Kontrolle der Dicumaroltherapie von Interesse?

IV. Weitere Kontrollmöglichkeiten

1. Heparintoleranztest
   a) Ist die Durchführung dieses Tests empfehlenswert?
   b) Nach welcher Taktik wird er am zweckmäßigsten durchgeführt?
2. Thrombelastograph
   Ist die Thrombelastographie als Kontrollmethode zu empfehlen?

V. Halten Sie eine der folgenden Methoden als Ergänzung zu den vorgenannten für zweckmäßig?

1. Bestimmung der Retraktion?
2. Untersuchung des Urinsedimentes auf Erythrocyten?

VI. Haben Sie weitere Vorschläge zur Verbesserung der Kontrollmethodik zu machen?

B. Kontrolle der Heparintherapie

I. Halten Sie eine gerinnungsphysiologische Kontrolle der Heparintherapie für notwendig?

II. Welche der folgenden Methoden halten Sie für am zweckmäßigsten?

   a) Antithrombinzeit unter Verwendung eines standardisierten Thrombinpräparates?
   b) Gerinnungszeit nach Lee-White?
   c) Gerinnungszeit nach Fonio?
   d) Rekalzifizierungszeit?
   e) Thrombelastographie?

III. Ist die Bestimmung der Prothrombinzeit zur Kontrolle der Heparinwirkung sinnvoll?

Questions traitées

A. Contrôle de la thérapeutique aux anticoagulants du type coumarinique

I. Méthode de Quick pour la mesure du temps de prothrombine et ses modifications

1. Cette méthode est-elle appropriée dans sa forme originale?
2. Après la prise de sang, dans quel délai le dosage peut-il être effectué sans porter préjudice aux résultats?
3. Autres questions concernant la technique de cette méthode
   a) L'établissement quotidien d'une courbe standard est-il nécessaire?
   b) Quelles exigences requérez-vous de la thromboplastine?

[illegible]

patient)?
   d) Quelles sont les valeurs thérapeutiques optimales?
5. Méthodes au chevet du malade en utilisant le sang total
   a) Quelle est votre opinion sur les méthodes ambulatoires («bed-side»)?
   b) Quelle est votre opinion sur les microméthodes?
   c) Les méthodes d'après lesquelles on travaille sans tenir compte de la température et du volume sont-elles convenables?

II. Méthodes de dosage du complexe prothrombine-facteur VII (complexe prothrombine-proconvertine)

   a) Considérez-vous ces méthodes comme appropriées?
   b) Quelles sont les valeurs thérapeutiques optimales?

III. Dosage d'un facteur particulier

1. Prothrombine
   a) Le dosage de la teneur réelle en prothrombine comme complément du dosage en facteur VII est-il à recommander par lui-même ?
   b) Suffit-il au contrôle ?
   c) Méthode en 1 temps (en maintenant constants les facteurs restants) ou méthode en 2 temps ?
2. Facteur VII
   a) Le dosage du facteur VII, seul ou en complément, est-il recommandable ?
   b) Quelles sont les valeurs thérapeutiques optimales ?
3. Facteur X
   La prise en considération de ce facteur a-t-elle un intérêt pour le contrôle de la thérapeutique aux coumarines ?

IV. Autres possibilités de contrôle

1. Test de tolérance à l'héparine
   a) Est-il recommandable d'effectuer ce test ?
   b) Quelle en est la technique la mieux appropriée ?
2. Thrombélastographie
   La thrombélastographie en tant que méthode de contrôle est-elle à recommander ?

V. Considérez-vous une des méthodes suivantes comme désirable en complément aux méthodes déjà citées?

1. Examen de la rétraction
2. Recherches des érythrocytes dans le sédiment urinaire.

VI. Avez-vous d'autres propositions concernant l'amélioration des méthodes de contrôle?

B. Contrôle de l'héparinothérapie

I. Tenez-vous pour nécessaire un contrôle de la coagulation lors d'héparinothérapie?

II. Quelles méthodes suivantes tenez-vous pour le mieux appropriées?

a) Temps d'antithrombine effectué avec une préparation standardisée de thrombine ?
b) Temps de coagulation d'après Lee-White ?
c) Temps de coagulation d'après Fonio ?
d) Temps de recalcification ?
e) Thrombelastographie ?

III. La mesure du temps de prothrombine a-t-elle un sens pour le contrôle de l'action de l'héparine?

Questions discussed

A. Control of anticoagulant therapy with substances of dicumarol-like action

I. Quick's method of "prothrombin-time" determination and modifications thereof

1. Is this method acceptable in its original form ?
2. How long after the taking of blood is it permissible to carry out the determination without impairing the results ?
3. Further questions regarding the technique of this method.
   a) Is it necessary to establish a daily standard-curve ?
   b) What are your claims regarding thromboplastin ?
4. Presentation of the results
   Which one of the three possibilities do you consider best:
   a) In terms of the "prothrombin-time" ?
   b) As so-called prothrombin-value according to Quick, in % of normal (based on a standard-curve) ?
   c) As prothrombin-index (ratio: normal prothrombin-time/patient's prothrombin time) ?
   d) Which are the optimal therapeutic values ?

5. Bed-side methods using whole blood
   a) What is your opinion on bed-side methods?
   b) What is your opinion on micromethods?
   c) Are methods neglecting temperature and volume controle permissible?

II. Methods for the determination of the prothrombin-factor VII-complex (prothrombin-proconvertin-complex)
   a) Do you consider this method suitable?
   b) Which are the optimal therapeutic values?

III. Determination of single factors
1. Prothrombin
   a) Is the determination of the actual prothrombin content to be recommended to supplement the determination of factor VII?
   b) Is prothrombin determination in itself sufficient for the control?
   c) One-stage method (keeping the level of the other coagulation factors constant) or two-stage method?
2. Factor VII
   a) Is the determination of factor VII to be recommended, either as separate or additional method?
   b) What are the optimal therapeutic values?
3. Factor X
   Is the consideration of this factor of interest in the control of dicumarol therapy?

IV. Further possibilities of control
1. Heparin-tolerance-test
   a) Can this test be recommended?
   b) Which technique do you consider most suitable?
2. Thrombelastograph
   Can thrombelastography be recommended as a method of control?

V. Do you consider the following methods useful as a supplement to those mentioned before?
   a) Determination of the retraction?
   b) Determination of erythrocytes in urinary sediments?

VI. Have you any other suggestion for improving the methods of control?

B. Control of heparin therapy

I. Do you consider it necessary to control heparin therapy?

II. Which of the following methods do you consider most suitable?
   a) Antithrombin-time based on a standardized thrombin preparation?
   b) Coagulation-time according to Lee-White?
   c) Coagulation-time according to Fonio?
   d) Recalcification-time?
   e) Thrombelastography?

III. Is the determination of prothrombin-time a judicious control of heparin action?

Diskussion — Discussion

Jorpes: In order to be able to bring the great programme to an end within one hour, we have handed out a questionnaire to some 38 investigators who are primarily interested in the field of blood coagulation with the request to give their views already before to-day's discussion. This procedure has proved very satisfactory. Various questions which would have taken much time, have been answered completely or at least in part[1].

[1] All these answers have been considered in the following report.

In my opinion, control of anticoagulant therapy is indicated primarily in the therapy with dicumarol drugs. I hope that to-day's exchange of ideas may eliminate various dim views and divergences. Our interest will be focussed in those methods which guarantee a maximum of safety with the greatest possible simplicity.

A. Control of anticoagulant therapy with substances of dicumarol-like action

I. Quick's method of prothrombin-time determination and modifications thereof

1. Is this method acceptable in its original form?

Jorpes. May I ask Dr. Owren to enter the discussion as the first speaker, as he had ample opportunity to compare his method (P- and P-method) with that of Quick.

Owren: Quick's method has been most widely used because of its simplicity. In experienced hands, the results have been satisfactory, especially for guiding the treatment of patients staying in a hospital or otherwise under close and frequent control However, there are the following drawbacks of Quick's method: 1. The original test as well as its modifications using undiluted plasma are insensitive at concentrations above 50% of normal. Therefore, the initial decrease in coagulation cannot be followed accurately. 2. The specified calcium-concentration used for recalcification is not optimal when the blood sample tested has an abnormal hematocrit value.

Verstraete and *Favre-Gilly* are of the opinion, that the usual test with 100% plasma should be supplemented by a test with 12,5% plasma.

de Nicola: I am of the opinion that the use of the prothrombin time for controlling anticoagulant therapy with dicumarol and allied compounds is justified today by the knowledge of the factors involved thereby Since the prothrombin time is chiefly influenced by factor VII, the original procedure should still be used.

Weiner: I see no advantage to the use of more specific tests unless it can first be demonstrated that the factor measured by these tests is more directly correlated with hemorrhage or thrombosis.

Brambel: The basic pattern of the procedure is acceptable, the test measures an overall clotting rate and not a specific coagulation component as implied by the original investigation.

Jaques: I agree that the Quick prothrombin time is satisfactory for most purposes provided the worker has acquired experience in its clinical interpretation as with all these methods.

Biggs: Technique must be simple. Therefore a less reliable but simple method is preferable to a complicated one.

Mascart: In my hands, the Link-Shapiro modification gives excellent results.

Sartori, Marbet, Deutsch, Winterstein, Soulier, Hartert, Brinkhous, Thies, Lehmann, Burstein, are all of the opinion that Quick's method gives satisfactory results.

Astrup: As I have pointed out recently (Schweiz. med. Wschr. *84,* 815 [1954]) the simple Quick method is essential in the diagnosis of hemorrhagic disease, but is not accurate enough in the control of anticoagulants.

Mandel: I believe that the method of Quick in its original form is not suited for routine control of anticoagulant therapy. I am using the Quick test as modified by Thivolle based on the determination of the coagulation time at $^1/_3$, $^1/_5$ and $^1/_7$ dilution. In plotting time against dilution a straight line is obtained. The ratio of the slopes: $\frac{\text{slope normal patient}}{\text{slope examined patient}}$ indicates the prothrombin activity in percent

Koller: During anticoagulant treatment Quick's method provides primarily a measure for the activity of factor VII. In thrombogenesis another factor, also influenced by anticoagulant therapy, but not detected by Quick's method (factor X), is however more important. There is a certain—but by no means complete—parallelism between the activity of factor VII and factor X. A simple method for the determination of the latter being not yet available, Quick's method is still the most suitable for practical purposes.

Jorpes: The majority of the answers seems to indicate that the basic pattern of the procedure is acceptable. In experienced hands, the results have been satisfactory especially for guiding the treatment of patients staying in a hospital. It must be stressed, however, that the method gives satisfactory results only if the blood is taken in a proper way, the addition of citrate is followed as prescribed and if the measurements are carried out at constant temperature, using a reliable thromboplastin preparation.

2. How long after the taking of blood is it permissible to carry out the determination without impairing the results?

Jorpes: May I ask Dr. Lehmann to discuss this question, as he has special experience concerning oxalated and citrated plasma.

Lehmann: Correct values are obtained if the coagulation test is performed immediately after drawing the blood; still correct results may be gained by performing the coagulation test 2–3 hours after drawing the blood and computing the values from a standard curve established after the same time interval. One should always bear in mind the great difference existing between oxalated and citrated plasma: in oxalated plasma the activity of factor V decreases rather quickly and prothrombin times become longer. In citrated plasma, a shortening of the prothrombin time is observed due to the activation of factor VII. See also my publications.

Owren: Ageing of the plasma or blood to be tested changes the "prothrombin time". At first, a partial activation of proconvertin produces a shortening of the prothrombin time. This is followed by a progressive prolongation of the prothrombin time, caused by an inactivation of proaccelerin.

Brinkhous: The time elapsing after collection of the plasma for the determination of the prothrombin time is a factor which influences the results of the test. Experiments are described in which a period elapses which is less than 3 minutes after venipuncture up to 40 minutes after the collection of blood. Initially, the prothrombin time is prolonged, resulting in a percent value of about 60% (100% value based on prothrombin time obtained on plasma 40 minutes after collection). Within a variable period, usually within the course of the first 15 minutes after collection, the time becomes shortened and is stabilized at 100% for the remainder of the experiment. This same phenomenon occurs in hæmophilic blood. This initial "prothrombin" hypoactivity is in contrast to "prothrombin" hyperactivity observed early in the course of prothrombin consumption tests, the latter

requiring antihæmophilic globulin, as was shown in our presentation to the Conference. These experiments were done in co-operation with Dr. Robert Langdell.

Jorpes I should like to thank Dr. Brinkhous for his remarks which no doubt are of great importance. There have accumulated another 12 answers from which I infer that we agree on the fact that in the case of the Quick test, blood should not be stoed for longer periods of time. Most answers indicate that storage at room temperature is feasible for some 2–3 hours, and at 4° even for 6–8 hours.

3. Further questions regarding the technique of this method

a) Is it necessary to establish a daily standard curve? – b) What are your claims regarding thromboplastin?

Jorpes All of us agree that it is not necessary to establish a daily standard curve provided a thromboplastin preparation of constant activity is at hand. As to the quality of the thromboplastin agreement has been reached that the preparation ought to show constant activity also in solution. May I ask Dr. Thies to give us a short account on his exhibit on thromboplastin at the congress.

Thies I have been speaking of the requirements of thromboplastin to be suited for the control of dicumarols, cumarols and rare earths. It should give prothrombin times of 12 to 18 seconds for the 100% value, if possible, and 38 to 50 seconds for the 25% value. Therefore it is important not only that the prothrombin time for the 100% value be short, but that the increment between 100% and 25% value be large. Small errors made in the determination of the prothrombin time are rarely of importance for the medication provided the prothrombin time increment be large, since the spacing for one second is large between the 100% and 25% value. In the case of a small prothrombin time increment (e.g. 18 seconds for 100% and 28 seconds for 25% value) minor errors in the prothrombin time may be of great danger for assessing anticoagulants. The potency figure should fall in between 15 and 38 seconds at the maximum (see Conference to the exhibit: "The importance of species and individual specificity of brain thrombokinase for the control of dicumarol, cumarols and rare earths").

With regard to the prothrombin time which a thromboplastin preparation should give with normal human plasma, there are two concepts. The majority of answers indicates that the prothrombin time should be short, possibly 12–15 seconds, others favouring times of 18–22 seconds

Koller: I believe that we should stick to Quick's original procedure as closely as possible which postulates a normal time of approximately 12 seconds. With some training, there are no difficulties to make accurate readings at such short times, quite to the contrary, the readings tend to be more accurate at short prothrombin times, since the moment of the clot formation may be detected much better than with sluggish coagulation.

Winterstein: I agree with Prof. Koller that the normal values for the thromboplastin preparations should be of about 12 seconds We have developed a thromboplastin preparation

w

[illegible]

plasmatic factors. The aqueous solution of this preparation is stable for more than one year at 20° C.

I. Presenting of results

Which one of the three possibilities do you consider best: a) In terms of the "prothrombin time"? – b) As so-called prothrombin-value according to Quick in % of normal (based on a standard curve)? – c) As prothrombin index (ratio: normal prothrombin time/patient's prothrombin time)? – d) Which are the optimal therapeutic values?

Jorpes: With regard to the last question, there is agreement that the optimal therapeutic value is between 15 and 25% of the normal "prothrombin value". May I ask Dr. Astrup to give his opinion on the other question In the last issue of the periodical "Schweiz. med. Wschr." (*81*, 815 [1951]) he has discussed this problem from his point of view.

Astrup: The expression of results of prothrombin activity determinations has been much disputed. The clotting time of a normal plasma (100% value) is often used as a control and the relation between the normal and pathological value has been expressed in various ways. In most methods, however, the clotting times are converted into prothrombin concentrations by interpolation on a curve obtained from the clotting times of saline dilutions of normal plasma. When clotting times are plotted against relative plasma concentrations, a hyperbolic curve corresponding to equation (1) is obtained:

$$t = kc^{-a}$$

In this equation t = time in seconds, c = relative concentrations of plasma, k and a = constants. The factor k expresses the prothrombin activity of the plasma sample, while a expresses the shape of the curve. By plotting the logarithms of the clotting time against the logarithms of the relative concentration, a straight line is obtained according to equation (2):

$$\log t = a \log c + \log k$$

Here a denotes the slope of the line and $\log k$ the position of the line above the abscissa, expressed as the point of intersection with the ordinate in $\log c = 0$ ($c = 1$).

These double logarithmic curves have been discussed especially by Legler and Astrup. They have been especially valuable in the quantitative and qualitative evaluation of

. This means that he advantages of om the graphs. In a normal diagram, the significance of different shapes of the curves cannot be evaluated.

Deviations in slope may occur with different thromboplastin samples, and do not necessarily reflect any differences in the prothrombin activity of the plasma samples.

that such a control is often useless. Also a universally applicable interpolation curve does not exist. A new standard interpolation curve should therefore be prepared with every new batch of thromboplastin and this curve is only valid as long as the preparation is

ation between pro-

Winterstein: According to investigations carried out at our laboratories (*Marbet* and *Winterstein.* Medizinische *1954*, 877), the expression of the results as so-called prothrombin index may lead to severe errors. The index depends greatly on the type of thromboplastin preparation. We found that with a therapeutically favourable Quick value of 25%, one thromboplastin preparation (thrombokinase Roche) gives an index of 36, another preparation (thromboplastin solution Roche) an index of only 16.

Of practical value is the indication of the prothrombin value of Quick in % of normal.

Favre-Gilly: I always support my results by giving both the Quick value and the normal time for the blood specimen in question. I supplement these figures by recalculating the "prothrombin content" from a standard curve, in which case I use the expression "prothrombine globale" (overall prothrombin) to avoid confusion with the actual prothrombin. In France, the expression in % of normal has been accepted generally. The term "index" is not used.

Hartert: In reporting results obtained by Quick's method, the normal value is best set equal to unity, other values being expressed as multiples of the normal value. The therapeutic optimum corresponds to about a threefold prolongation. Reliable conclusions may only be arrived at in connection with thrombelastography, since tendency to thrombosis may remain despite lengthening of the Quick time.

Weiner We prefer to present results in terms of prothrombin time. We believe that it has been adequately demonstrated that conversion into percentage by either standard curve or formula fails to accomplish its major objective, which is to make the results obtained with different reagents at different times more comparable with each other. We believe optimal therapeutic prothrombin values vary with the needs of the individual case. Thus, where thromboembolic complications already exist and are imminently life-threatening, we prefer considerably higher prothrombin times than in situations in which prolonged prophylactic therapy is undertaken merely to make a possible complication less likely. On the average, we believe that 2 to 2½ times the normal prothrombin time represents an optimal therapeutic value

Lehmann: From a clinical point of view, the per cent values are the most erroneous way of informing the doctor of the coagulation state and especially of the danger of bleeding. When coagulation times are increasing, the corresponding per cent values are decreasing. Therefore, increasing bleeding danger is expressed by smaller and smaller changes in numerical values, misleading the doctor The prothrombin index values are better than the per cent values, but have some of the drawbacks of these.

Brambel: The best way to express results is in terms of "prothrombin time" in seconds. The percent of normal based on a standard curve in my opinion has little meaning. The prothrombin time does not measure prothrombin specifically, but the summation effect of all the clotting components present. It is not possible at present to set up a "standard curve" which will embody all of the possible permutations of clotting time (prothrombin time) possible in an anticoagulated patient's plasma.

For the same reason, the prothrombin index is of no value and may lead to erroneous interpretations and even disastrous results

Jorpes: From the opinion just heard and from other answers received, it follows that agreement exists on another point: The calculation of a "prothrombin-index" from the value obtained by Quick's method is to be rejected by all means for theoretical reasons.

Most of us prefer to express results in terms of per cent of the normal "prothrombin value". If the value obtained by using the method of Quick is expressed in seconds, i.e. as so-called prothrombin time, the normal value is required by all means. In scientific publications, it may prove beneficial to state the percent value as well as the two prothrombin times (normal and prolonged).

No agreement has been reached regarding the nomenclature, and the terms Quick value, prothrombin value, prothrombin valency, value of prothrombin complex etc. are in use indiscriminately. We hope that the international committee organized during this congress will soon succeed in simplifying the nomenclature in the field of blood coagulation.

5. Bedside methods using whole blood

a) What is your opinion on bedside methods? – b) What is your opinion on micromethods? – c) Are methods neglecting temperature and volume control permissible?

Jorpes: Regarding the last question, all of you seem to agree all the methods are to be rejected which do not observe a strict control of the blood volume, of the volume of the reagents (number of drops instead of cm^3) and of the temperature (e.g. "room temperature"), since there is a constant danger of life-threatening accidents.

In his conference, Dr. Thies has told us of his success in using the micromethod on a greater number of patients. May I ask Dr. Thies to speak first.

Thies: Bedside methods are useful if one has sufficient experience and training in handling them. Our experience with the micromethod at the bedside is based on examinations in a total of 5656 patients. With prophylaxis carried on, we have seen no fatal hemorrhage and not more hemorrhages than in those clinics which use laboratory methods, i.e. 1%. Also did we see neither a thrombosis nor an embolism by carrying out prophylaxis using the micro-bedside method. For the test, I am using a reliable thrombokinase (thromboplastin Roche) and a small glass container as thermostat which is kept at 37° in each room by the addition of warm water. The volume of the blood and the reagents are measured. The principle is that of Fiechter.

Verstraete: I do not advise anyone to use a bedside method or a micromethod.

Favre-Gilly: I mistrust all the ambulatory methods, the micromethods and the simplified methods mainly because they may be put into the hands of the practitioner who neither knows nor is able to carry them out in a proper fashion.

Mascart: Bedside methods cannot be recommended by us since in unexperienced hands, they may lead to accidents.

Mandel: It seems to me that ambulatory methods and micromethods ought to be discontinued.

Weiner: I know of no bedside method which is adequate for controlling anticoagulant therapy.

Soulier: Micro- and bedside methods are feasible only if carried out by a well-trained technician and if a plasma-blank is always measured at the same time.

Biggs: Bedside methods are to be rejected; occasionally, I am forced to use a micromethod.

Oc · · ınd to small hospitals. Micro- · ,... ..., pediatrics) if they are carried out at constant temperature and with accurate volume control.

Deutsch: Micro- and beside methods ought to be used in extreme cases only, i.e. if no other method of control is available.

Brambel: Bedside methods in an experienced investigator's hands are satisfactory and useful guides. To the uninitiated, they are fraught with error and may be misleading. This has been my experience over a period of five years.

Sartori. The bedside method of Marbet-Winterstein using whole blood may be recommended (compare Praxis *1953*, 61)

Matis: Based on our own experience, I can highly recommend the method of Marbet-Winterstein.

Koller: Comparative investigations at our clinic led us to the conclusion that the bedside method of Marbet-Winterstein gives practically the same results as the method of Quick in its original form.

Jorpes: As you have heard, our French and Belgian friends are in a majority against the use of micromethods and bedside methods, whereas these methods are recommended by others, though with the restriction that only especially well-trained personnel, in the best case the physician himself, should carry out the test. In certain cases, we are forced to use micromethods, and it is recommended that a known blood specimen be taken as a blank, if possible.

The bedside method of Marbet-Winterstein seems to be very useful, and it should be examined further.

II. Methods for the determination of the prothrombin-factor VII-complex (prothrombin-proconvertin-complex)

a) Do you consider this method suitable? – b) Which are the optimal therapeutic values?

Jorpes: I think that Dr. Owren has the greatest experience in this field, may I ask him for his opinion.

Owren. The prothrombin and proconvertin method (P- and P-method) provides a quanti-

·

a high, stable and constant concentration of proaccelerin and fibrinogen. The method is independent of the proaccelerin content of the tested plasma. The results, therefore, are not influenced by ageing of the plasma up to 4 days because prothrombin and proconvertin show a stable activity during this time when a modified anticoagulant is used. This anticoagulant consists of a 3% solution of sodium citrate to which, as suggested by Ware, is added 100 γ of heparin per ml to prevent any activation of procenvertin during ageing. Mercaptol is added 1:1000 to prevent deterioration by bacterial contamination. The P- and P-method offers a great convenience because patients may be treated far away

from the laboratory and blood samples may be forwarded by mail for control. About one half of our 500 patients under permanent anticoagulant treatment are living out in the country and have been followed in this way.

The plasma to be tested is diluted 1:10. This dilution gives the method a high degree of sensitivity which permits quantitative determination of all concentrations, also above 100% of normal. Further, the optimal calcium concentration of the final clotting mixture is not significantly influenced by variation of the hematocrit value of the blood to be tested. The method is insensitive to small amounts of heparin in the tested plasma and may be used in patients who receive combined treatment with heparin and dicumarol. Our experience has shown that the therapeutic range of hypocoagulability lies between 10% and 30% of normal as determined by the P- and P-method.

Astrup: A method estimating the combined effect of prothrombin and proconvertin (such as Owrens method) is the best method for controlling dicumarol-therapy.

Brambel: After much study we have not found this method suitable. It would be more appropriate to assay for factor VII alone if satisfactory methods were available.

Weiner: I believe the so-called specific methods for determining prothrombin and/or factor VII alterations can be used clinically but are no real advantage and have several distinct disadvantages

de Nicola: For scientific purposes, isolated factor VII and/or prothrombin-determination can be performed. Factor VII determination might be sufficient for a reliable control of anticoagulant therapy. The same is probably not true for isolated prothrombin determinations by means of one- and two-stage methods

Biggs. For the practical use of the clinician only simple methods are to be considered, and we are satisfied with the determination according to Quick

Smith: Concerning the P- and P-test of Owren—at the Henry Ford Hospital we have compared this test with the standard Quick test by doing both tests on 320 specimens of blood drawn from 48 patients receiving coumarin therapy. Likewise a similar comparison was [illegible]

the Quick test as the values fell from normal By mathematical calculations it was possible to show that the therapeutic margin of 30% to 10% suggested by Owren and Ware proved to be approximately 58% to 44% in terms of the Quick scale—and thus a very conservative range of anticoagulation.

Owren. Quick's method may give satisfactory results on patients in hospital. I am treating a great number of out-side patients using the P- and P-method. With this method it is possible to analyse blood specimens in a careful way, even if they are received 12–24 hours after taking the blood. The method is not much more complicated in its handling than Quick's method, once the necessary reagents are at hand.

Jorpes. I agree with Dr. Owren that the P- and P-method may serve valuable purposes. There are various divergences in the concepts, which may well be eliminated by further comparative investigations.

III. Determination of single factors

Jorpes: Unfortunately we have no time to discuss in extenso Section III of our questionnaire concerning the assay of separate factors. I merely should like to ask Dr. Koller to give us some information on his new factor X.

Koller:
besid
which the designation factor X is proposed. Dicumarol and its derivatives lower the concentration of the following three clotting factors. prothrombin, factor VII and factor X. As already mentioned the latter is more important for intravascular clotting (thrombosis) than factor VII. Therefore the determination of factor X, which unfortunately is still rather complicated, provides a valuable supplement to Quick's method for the control of anticoagulant treatment.

Jorpes: We hope that the additional determination of factor X may improve the control of dicumarol therapy.

IV. Further possibilities of control

1 Heparin-tolerance-test

a) Can this test be recommended? – b) Which technique do you consider most suitable?

2. Thrombelastograph

Can thrombelastography be recommended as method of control?

Jorpes: With regard to the use of the thrombelastograph most of us agree that this apparatus is somewhat complicated and delicate to handle. May I ask Dr. Hartert to state his views.

Hartert Principally speaking, the heparin tolerance test offers a good possibility for the control. The scattering of the method does not exclude its use in the laboratory, though. I believe thrombelastography to be a necessary method of control since the lengthen-

Oeri: The control of dicumarol therapy is well possible with the thrombelastograph, but it requires much effort Since it also picks up the formation of thromboplastin it is a valuable supplement to Quick's determination of the prothrombin time.

de Nicola: For the evaluation of the latent hemorrhagic tendency during anticoagulant therapy with dicumarol and allied compounds, as well as of the anticoagulant effect as a whole, the heparin tolerance test and thrombelastography can be recommended.

Deutsch: The heparin tolerance test is an important supplement to the methods known already, in particular for detecting the moment at which therapy can be discontinued. I should like to recommend the method of Soulier and Le Bolloch.

Favre-Gilly: For reasons of economy I no longer use the heparin tolerance test and I have observed not more hemorrhagic accidents than my colleagues who use it (8.2% hemorrhagic accidents in the statistics of Beaumont using the test, and 8% in my statistics).

Mascart: The various techniques of the heparin tolerance test, as published, may always be critized because of technical deviations, and only major variations may be taken as significant. The incorporation of a blank offers no absolute guarantee because of the physiological variations observed in normal subjects.

Sartori: The heparin tolerance test may be recommended, but it is not absolutely necessary.

Mandel: The heparin tolerance test with whole blood is indicated. – Thrombelastography is likely to give way to more simple techniques as proposed in our communications, such as a combination of the Howell time and of the whole blood clotting time.

Matis: The one-stage method ought possibly to be supplemented by the heparin tolerance test. I got good results with the simplified technique of Marbet-Winterstein using the reagent furnished by the authors. Thrombelastography I consider unnecessary for the control of dicumarol therapy.

Biggs: The heparin tolerance test can be recommended. I recommend Soulier's method Thrombelastography is not necessary

Soulier Based on my own experience I can recommend the heparin tolerance test.

Brambel: I would recommend this test for general use. But it has the technical difficulties inherent in the determination of the coagulation time of whole blood. In our hands it has yielded valuable results But the reports of the investigators are confusing.

Merz. When using dicumarol treatment we control the activity by the one-stage prothrombin-determination. Normal blood is tested at the same time. The heparin tolerance test according to Soulier is performed in cases of too low prothrombin level after application of small doses or in cases of a remaining high prothrombin-level even after application of large doses of dicumarol.

Breda. For the control of anticoagulants the heparin tolerance test in vitro is indicated only in cases with abnormal behaviour, e.g. in venous thrombosis showing no tendency to heal despite suitably prolonged Quick time. For routine work on many patients the heparin tolerance test in vitro is not easy

Weiner: The value of the heparin tolerance test in controlling coumarin therapy as compared to the prothrombin time still remains to be demonstrated. We are currently increasing our observations with a simple technique involving the addition of 2 γ of freshly diluted

[illegible]

of anticoagulant therapy, we feel it is quite impractical

Jorpes The majority seems to accept the heparin tolerance test as a useful or even valuable supplement to the determination of the prothrombin time According to other reports and in agreement with Dr. Breda's opinion the heparin tolerance test may well be important in particular cases I should like to follow Dr. Weiner's view that further investigation of this test is most desirable and indicated

V. Do you consider the following methods useful as a supplement to those mentioned before?

a) Determination of the retraction? – b) Determination of erythrocytes in urinary sediments?

Jorpes. Prof. Fonio has done much research on retraction; may I ask him to present his views.

Fonio.
proth
influence of anticoagulants, both heparin and dicumarol derivatives, on the first and second phase of coagulation. In measuring retraction, the reactions of the third phase are *controlled* likewise, not only the extent of retraction, but also the structure of the fibrin clo
...h gives information as to the structure of the fibrin clot (beginning hemophilia) and to the extent of retraction;

2. quantitative determination of retraction valency, giving the quantitative aspects.

Both methods are suited in the beginning of anticoagulant therapy in order to test whether the degree of retraction justifies such a therapy, and then during therapeutic treatment as a continuous control measure for the structure and retraction of the fibrin clot.

A decrease in the extent of retraction prior to anticoagulant therapy is a contraindication for the latter Experience has shown that in thrombocytopenic states, the overlooking of contraindications may lead to fatal hemorrhage. It is also likely that under these circumstances, the danger of posthemorrhage immediately after surgical treatment is greater than in patients with normal retraction.

Any irregularity in the structure of the fibrin clot (hemophilia) and any decrease of the values of retraction during therapy are indicative of danger (secondary embolism, posthemorrhage)

Such are the reasons which make the speaker to recommend the qualitative and quantitative determination of retraction and retraction valency during anticoagulant therapy.

Jorpes: As to the importance of measuring retraction, little experience seems to be at hand. With regard to the control of the urinary sediment, a uniform concept has emerged; this test can be used as an additional control measure, but should not be overestimated in its significance. In any case, the appearance of micro-hematurias does not necessitate the discontinuation of anticoagulant therapy.

VI. Have you any other suggestions for improving the methods of control?

de Nicola: As clotting factors are probably not the only ones affected by anticoagulants, but other factors exist which have not yet been considered, more research is necessary to improve control methods known to-day.

Seegers: More funds are needed for fundamental research.

Verstraete: Each patient should be trained to control his bleeding tendency twice daily while cleaning his teeth.

Favre-Gilly: For the case of dicumarol therapy, it seems to me that the simple determination of the coagulation time is most valuable in addition to the determination of the prothrombin time.

Wener: Of the new tests currently under investigation, the various forms of the heparin tolerance test appear to be worthy of further investigation. We have been very much impressed by the wide variations in prolongation of the recalcification time by a standard amount of heparin added to different plasma specimens. We found a similar variation in the prolongation caused by protamine in the absence of heparin. It occurred to us that perhaps the plasma specimens which were most sensitive to heparin would be least sensitive to protamine and vice-versa However, it was interesting to find that those plasmas which are most sensitive to the in vitro addition of heparin, are also more sensitive to the addition of protamine in another aliquot. We must therefore conclude that the factor responsible for the differences seen in various plasma specimens to heparin sensitivity are not due to a varying balance in natural heparinoid versus protamine-like substances. The lack of absolute correlation between heparin-prolonged clotting tests and one-stage prothrombin time indicates the need for a large series of simultaneous observations to determine in cases of hemorrhage or thrombosis which of these two tests is a better reflection of these clinically important phenomena

Brambel. In developing methods for inhibitor assays, for example, the antithrombin titer of Seegers is very promising. Too little attention has been given to this aspect from a critical point of view. Development of a stable reproducible thromboplastin (preferably synthetic) for the one-stage procedure to be used in anticoagulant control Such a preparation could conceivably be used as a universal standard

B. Control of heparin therapy

I. Do you consider it necessary to control heparin therapy?

II. Which of the following methods do you consider most suitable:

a) Antithrombin-time based on a standardized thrombin preparation? – b) Coagulation time according to Lee-White? – c) Coagulation time according to Fonio? – d) Recalcification time? – e) Thrombelastography?

Jo [illegible]

may be of interest.

Verstraete. The control of heparin therapy is necessary

Favre-Gilly: The control is not necessary in any event, and it is better to have no control at all than a bad one

Mascart: Some control seems necessary to us, and the Lee-White technique appears adequate to me.

Marbet: The determination of the antithrombin time, using a standardized thrombin preparation, is carried out quickly and accurately (Praxis *42*, 61 [1953]).

Mandel. A control is not necessary.

Deutsch Some control is certainly required in order to avoid too low a dosage. The method of Lee-White for the determination of the coagulation time seems to be adequate for the clinic.

The determination of antithrombin activity can be recommended.

Hartert: Heparin therapy is to be controlled once a day, best in the morning. The best method seems to be thrombelastography, since it indicates an enduring tendency to thrombosis by shortened coagulation time.

Thies The control is necessary.

Matis · I should like to recommend the control of the coagulation time, perhaps also the control of the retraction, if no possibility for a thrombelastographic control should exist, because we can recognise with these methods the most important effect on platelets.

Winterstein The views of Matis are on a sound theoretic basis; in thrombocytopenia already small amounts of heparin give a great increase in coagulation time. Some appropriate control might disclose the allergic fall in thrombocytes observed by Koller and Plancherel following prolonged therapy with depot-heparin.

Soulier A control is not necessary

Goossens · In due consideration of the danger of hemorrhage and other prerequisites, one may agree that the control is unnecessary. The other side of the problem must be considered nevertheless, namely the full action. A control seems necessary, principally speaking, since too low a dosage offers no protection of thrombo-embolism and intermittent intravenous application, by way of counter-regulation, may increase the coagulation potential; this in particular, if for economic reasons, one has to be satisfied with the minimum effective dose. He is fortunate who can use a quantity of heparin sufficient to avoid underdosage

Jaques. Control is unnecessary with the possible exception of patients with abnormal liver or kidney functions.

Weiner: We have always controlled heparin therapy because of the variable requirements of different patients

Favre-Gilly. I make the control using the method of Lee-White, if time permits to stay at the bedside of the patient, and I use the antithrombin time if I prefer to take the blood specimen to the laboratory

Thies I consider the determination of the antithrombin time both as suitable and dependable, using the standardized antithrombin reagent described by Marbet-Winterstein.

Oeri. Thrombelastography is very useful, but it requires much time.

Weiner · We still prefer the classical Lee-White test in spite of its deficiencies

Brambel: The antithrombin time based on a standardized thrombin preparation appears logical but requires further evaluation and elucidation of the mechanism of action of heparin. The Lee-White method would be the method of choice

Merz: With some clinical experience a control of the heparin-activity is generally not necessary. In some cases of heparin-treatment it is, however, useful to test the heparin-sensibility of the patient. We use the method of Fonio simplified to determine blood coagulation and are controlling the heparin-activity at 8 p.m immediately before the last

and fourth heparin-injection, after the cumulation of the three others intravenous doses administered in intervals of 4 hours during the day. Method of Fonio simplified: 10 drops of vein-blood are put into a small dish of Jena-glass, which is situated on a moistened piece of gauze in a Petri-dish. The end of the clotting-process is determined by tilting the glass-dish over. Normal clotting-time is 30 minutes. No laboratory assistant or equipment is necessary. The doctor or his nurse can do the simple test, that is read at room temperature and does not require special experience.

Because of the fact, that the average error is getting very big with increasing heparin-activity the determination of clotting-time gives only very rough information and other methods using constant temperature are of no better clinical value.

Under heparin-treatment the clotting can be delayed for many hours and sometimes the blood does not coagulate. In cases of increased clotting-times the control of the glass-dishes is done at intervals of 15 or 30 minutes, because only significant changes of the coagulation-time are of interest. It is mainly of importance to distinguish between clotting-times of 1, 2 or 3 hours. The Fonio-time should be kept slightly under 1 hour, if a tendency for an increased bleeding-danger exists

III. Is the determination of prothrombin time a judicious control of heparin action?

Jorpes: With regard to the last question all the members agree that it is not permissible to use the prothrombin time as a control measure of heparin action, and some members of the Panel consider this method of control as nonsense. Quick, who unfortunately was unable to attend this congress, has stressed these facts already long ago.

I believe that we have succeeded in discussing all the important points pertaining to the control of anticoagulant therapy within one hour The complexity of the coagulation mechanism given, we could not expect a priori to get agreement in all the concepts. The more I am pleased to recognize that in many important points almost complete elucidation was possible. In due consideration of the importance of a safe control of anticoagulant therapy, I can only support the claim of my colleague Seegers that more funds are needed, and stress the necessity of investigating intensively the entire problem from a scientific angle.

Quintessenz — Quintessence

J E. Jorpes, Stockholm

The first section of the Panel discussed the control of the anticoagulant therapy Heparin [illegible]

[illegible] when such an impairment is suspected [illegible]

very difficult and very large

The participants agreed on one point that the old Quick's method in its first modification is acceptable. The blood samples for prothrombin analysis according to this method should

not, however, be stored for longer than 2 hours. Any thromboplastin giving a normal time between 11 and 18 seconds is acceptable. In order to check the activity of thromboplastin normal values are taken each day. It is not necessary to make dilution curves every day. The prothrombin value should be expressed in percent of normal. The term "prothrombin-index", the ratio: normal prothrombin-time/patient's prothrombin-time, should not be used. The application of the term "index" causes considerable confusion and may have its dangers while a strong depression of the prothrombin level is not adequately followed by a fall in the index. The optimal therapeutic prothrombin values are 15–25% or 15–30%.

Taking into account that blood samples for analysis according to Quick's method should not be stored for longer than 2 hours, the P-P-method of Owren is recommended for control of the long-term anticoagulant therapy with dicumarol and its derivatives when blood samples are taken outside of the hospital. Furthermore, as shown by Owren, the accuracy of the Quick's method is not particularly good when the prothrombin values reach the critical low level.

As to the possibilities of using micromethods for the determination of the prothrombin-time, the participants were against the general use. No objection can however be made against the use of a well-elaborated technique, when it is applied by a competent person.

The bed-side method of Marbet was recommended for further trial. It was definitely demanded that the temperature and the volume of the test solution should be kept constant.

As to other possibilities of controlling the anticoagulant therapy the heparin tolerance test was considered as an additional aid which may turn out to be useful when sufficient experience about it has been gained New attention was also paid to the possibilities offered by the use of the thrombelastogram and methods of determining the clot retraction.

The last question put on the discussion for the Panel was. Have you any other suggestions for improving the methods of control? This is in fact a very large question, very difficult to answer. The best answer to this question I think was given by our colleague Prof. Seegers of Detroit who suggested that funds should be raised of the size for example of 1 million Dollars for the study of blood-coagulation with its many still unknown mysteries. This suggestion was highly appreciated by all the participants.

INTERNISTEN – INTERNISTES – INTERNISTS

Wright, I. S., USA, Moderator
Koller, F., Switzerland, Secretary

Barker, N. W., USA
Beaumont, J. L., France
Breda, R., Italy
Deutsch, E., Austria
Favre-Gilly, J. E., France
Foley, W. T., USA
Gofman, J., USA
Hartert, H., Germany
Hunter, R. B., Scotland
Kaufmann, H., France
Lehmann, J., Sweden
de Nicola, P., Italy
Owren, P. A., Norway
Payling-Wright, Helen, England
Smith, J., USA
Verstraete, M., Belgium
Weiner, M., USA

Behandelte Fragen – Questions traitées – Questions discussed

A. Myokardinfarkt

1. Ist Behandlung mit Antikoagulantien in allen Fällen von Myokardinfarkt indiziert, oder erweist sich eine Auswahl der Patienten als zweckmäßig und notwendig?
2. Ist die Einleitung der Therapie mit Heparin notwendig?
3. Welche Art von Präparaten mit Dicumarolwirkung ist am zweckmäßigsten?
   a) Solche mit kurzer Wirkungsdauer?
   b) Solche mit langer Wirkungsdauer?
4. Welches sind die klinischen Ergebnisse der Antikoagulantientherapie?

   Antikoagulantientherapie auftreten (Intima-

5. Auf welche Kontrollmaßnahmen kann man sich bei der Dauerbehandlung beschränken?

B. Atherosklerose

Ist eine Behandlung der Atherosklerose im allgemeinen und speziell der Coronarsklerose mit Heparin auf Grund der bis jetzt vorliegenden klinischen und tierexperimentellen Befunde angezeigt?

Questions traitées

A. Infarctus du myocarde

1. Le traitement anticoagulant est-il indiqué dans chaque cas d'infarctus du myocarde ou une sélection des patients est-elle désirable, voire nécessaire?
2. Est-il nécessaire d'instituer le traitement avec de l'héparine?
3. Quel genre de préparations coumariniques paraît-il le mieux indiqué?
   a) Préparations à action de courte durée?
   b) Préparations à action de longue durée?
4. Quels sont les résultats cliniques du traitement aux anticoagulants, se rapportant:
   a) A la mortalite?

5. A quels contrôles peut-on se limiter dans le traitement de longue durée?

B. Athérosclérose

Dans l'athérosclérose en general et la sclerose des coronaires en particulier, le traitement avec l'héparine est-il justifié d'après les données cliniques et expérimentales rassemblées jusqu'a maintenant?

Questions discussed

A. Myocardial Infarction

1. Is anticoagulant therapy indicated in all cases of myocardial infarction, or is a selection of patien advisable and necessary?
2. Is it essential to initiate the therapy with heparin?
3. What kinds of preparations with dicumarol-like action are most suitable?
   a) Those with short duration of action?
   b) Those with prolonged effect?
4. What are the clinical results of anticoagulant therapy?

[illegible]

5. What are the essential minimal control measures in prolonged treatment?

B. Atherosclerosis

Is it indicated—on the basis of clinical and experimental findings up to date—to treat atherosclerosis in general, and coronary sclerosis in particular, with heparin?

Diskussion – Discussion

A. Myocardial Infarction

1. Is anticoagulant therapy indicated in all cases of myocardial infarction, or is a selection of patients advisable and necessary?

Hunter. If conditions are favourable, facilities are available, and if there are no contraindications, we feel that anticoagulant therapy should be given to all patients with myocardial infarction. By facilities we mean the possibility of an adequate control of the plasma prothrombin level.

On the other hand we think that the use of dicumarol drugs, when facilities for doing prothrombin tests are not available, is a dangerous thing and should not be taken into consideration at the present time.

A great deal has been written in recent times about good risk and poor risk cases of myocardial infarction and some believe that you can differentiate them easily The bad risk cases should be given anticoagulant therapy, whereas the good risk cases do not require such treatment. We believe that if you analyse cases of myocardial infarction in the hospital you may find so-called good risk cases changing into bad risk cases within days or even hours! For this reason anticoagulant treatment seems justified in both groups

Barker recommends anticoagulants in all cases of myocardial infarction and emphasizes the advantage of hospitalization, adequate control being easier to perform.

Koller thinks that a differentiation into good risk and poor risk cases is very difficult for reasons already mentioned by Hunter. Thromboembolic complications may also be encountered in so-called good risk cases!

Owren: I agree with what has already been said. At our hospital we have for some years used anticoagulant treatment routinely in all cases of myocardial infarction unless there is a specific contraindication.

Weiner: I believe anticoagulant therapy is indicated in all cases of myocardial infarction in which there is no contraindication to such therapy.

Foley If our premise is correct, namely that in myocardial infarction there is an increased tendency to thrombosis, then anticoagulant therapy is indicated in all cases where contraindications do not exist. During the first hours of the patient's disease it is not possible to foretell on a scientific basis which cases will be mild and which cases will be severe.

Verstraete, Deutsch, Hartert, Favre-Gilly All agree that every case of myocardial infarction should be benefited by anticoagulant treatment

Wright summarizes the statements of the participants mentioned above: All agree that if facilities are available, anticoagulant treatment is indicated in every case of myocardial infarction.

2. Is it essential to initiate therapy with heparin?

Koller: There is no reason to withhold heparin in the initial treatment. The danger of hemorrhage is, in our experience, not enhanced by this procedure. In severe cases the simultaneous administration of heparin and dicumarol (in the first 48 hours) seems especially indicated.

Hunter: We are working with a group of practitioners who are trained to give 10,000 units of heparin every 6 hours until the patient is admitted to the hospital. If there is no contraindication, heparin therapy cannot be considered as dangerous.

Owren: For some years we routinely used an initial combined treatment with heparin and dicumarol but have applied heparin less frequently during the last 2 years. If a full-blown infarction is already present at the beginning of treatment we have not sufficient data to say practically whether the patients who receive heparin during the first 48 hours get along better than those who get only dicumarol. We are still routinely using combined treatment with heparin in impending infarction This is based on theoretical considerations as well as clinical experience.

Beaumont defends another standpoint He uses heparin when an immediate anticoagulant effect is needed, i.e.: 1. in cases of impending infarction, 2. in the first 24–48 hours after the onset of myocardial infarction, 3. if hypercoagulability can be demonstrated by means of the heparin tolerance test. Usually this hypercoagulability is detectable only during the first 2 days after the onset of clinical signs, and is followed by a period of hypocoagulability lasting until about the 8th day. During this time, from the 2nd to the 8th day, no anticoagulants are given. This procedure is based on the heparin tolerance test. It is assumed that the hypocoagulability is due to myocardial necrosis

Wright: Are you expecting hemorrhages especially in the wall of the coronary vessels during that period of hypocoagulability?

Beaumont: Yes. When we gave heparin during the first week after the onset of infarction we observed some cases of hemopericardium.

Wright. The committee of the American Heart Association for Anticoagulant treatment sponsored animal experiments in order to determine the influence of dicumarol on myocardial necrosis For this purpose artificial infarcts were created and half of the animals so prepared were treated with dicumarol. There was no difference between animals treated with or without anticoagulants as far as the occurrence of hemorrhage in the

necrotic area was concerned. On the other hand a slight increase in the incidence of hemopericardium was observed in the treated group: out of 500 animals receiving anticoagulants 12 had hemopericardium. Of 500 animals not treated 5 showed hemopericardium. On the whole there was therefore a rather small difference between the two groups.

Werner: I do not believe that it is essential to initiate therapy with heparin. Of the total number of thromboembolic complications which follow myocardial infarction, only a small percentage actually occur during the first twenty-four hours after diagnosis.

Foley and *Verstraete* recommend the use of heparin, whereas *Deutsch* does not consider it is necessary in the initial treatment.

Appendix: Treatment of "impending" infarction

Wright: If attacks of angina pectoris become more and more frequent, more and more prolonged and respond less rapidly to nitroglycerin, an infarction has to be considered as imminent. What should be done in these cases?

Owren: In these cases we always give anticoagulants, in the beginning heparin and dicumarol combined. We think that the formation of coronary thrombosis can be prevented to a certain degree in this way. Our experience until now seems to justify long-term dicumarol treatment in angina pectoris. I shall discuss this subject in detail to-morrow. Up to the present time our statistics are insufficient, however, to *prove* the usefulness of the above mentioned treatment in angina pectoris.

Wright: Insufficient?

Owren: Yes, insufficient.

Wright: In our group the problem of impending infarction has been discussed very extensively. We hesitated however, to publish our results, because a critical analysis of these cases is very difficult. It is easier to be objective in cases with undoubted infarction than in those with "impending" infarction. Nevertheless this problem is of great practical importance. Our results are similar to those of Owren.

3. What kind of preparations with a dicumarol-like action are most suitable?

a) Those with short duration of action? – b) Those with prolonged effect?

Wright: As this subject is very controversial I should like to ask the members of the panel to limit their discussion to one minute.

Breda: In cases where a rapid anticoagulant effect of short duration is desired, we prefer tromexan or phenylindanedione. On the other hand we give dicumarol or marcoumar (especially the latter) in cases where a long lasting effect is necessary. These anticoagulants with prolonged action may be administered in patients under careful supervision. Therefore marcoumar seems especially valuable in the hospital, whereas phenylindanedione may be preferable in private practice. Allergic reactions to phenylindanedione have been observed occasionally. The anticoagulant effect of this drug may be decreased after prolonged administration.

Koller: Long-acting as well as short-acting anticoagulants offer a potential danger. Long-acting anticoagulants present primarily the risk of hemorrhage, short-acting the one of inefficiency. In our opinion the latter is far more important than the former.

Wright. What do you understand by inefficiency?

Koller: An insufficient protection against thrombo-embolic complications as a consequence of a variable, inconstant prothrombin level

Wright: What kind of preparations do you use?

Owren I have personal experience only with dicumarol and phenylindanedione which have been used for permanent anticoagulant treatment in about 400 and 200 patients respectively. There is no great difference between the two drugs with respect to the practical management of the treatment. From our experience, however, it seems to be easier to obtain and keep a steady level of hypocoagulability by the use of phenylindanedione. However, recent reports on the occurrence of acute agranulocytosis during phenylindanedione treatment have to be considered and make one hesitant until further experiences are available. I agree with what has already been said that it is most important for a successful treatment with anticoagulants to be familiar with one or two drugs and then stick to them instead of changing from one drug to another

Hunter. I think that all anticoagulants in current use may be administered to hospital patients, because a sufficient control is possible The ambulatory cases represent another problem. Previously we gave them tromexan In our opinion phenylindanedione is, however, preferable because the variability of the prothrombin level is less marked, and a control once a week therefore sufficient In ambulatory patients marcoumar is also recommendable.

B

for current use.

Barker: I think the most suitable anticoagulant (for both hospital and ambulatory patients) is the one which the physician knows best Indeed a preparation with which he is familiar will allow him to maintain best a constant prothrombin level and therefore to avoid

is taught to announce the first sign of hemorrhage to the physician and this *immediately*.

Wright: I should like to add the following comments· We used during several years dicumarol as well as tromexan, both of which we found *easy* to handle in the hospital. With fractionated doses one prothrombin determination a day is sufficient except in emergency cases, where a very rigid control of the clotting defect is needed. We then tried phenylindanedione and had the same experience as other American authors. My personal experience is small. But our first cases have not been satisfactory and Dr. Barker's neither. I think Dr. Weiner can perhaps explain this, as he reported recently on clinical results obtained with tablets which were too much compressed and therefore could not be absorbed.

Weiner. Yes, it is correct that these tablets could not be sufficiently absorbed. In commercial preparations this point has to be considered.

necrotic area was concerned. On the other hand a slight increase in the incidence of hemopericardium was observed in the treated group: out of 500 animals receiving anticoagulants 12 had hemopericardium Of 500 animals not treated 5 showed hemopericardium. On the whole there was therefore a rather small difference between the two groups.

Weiner: I do not believe that it is essential to initiate therapy with heparin. Of the total number of thromboembolic complications which follow myocardial infarction, only a small percentage actually occur during the first twenty-four hours after diagnosis.

Foley and *Verstraete* recommend the use of heparin, whereas *Deutsch* does not consider it is necessary in the initial treatment

Appendix Treatment of "impending" infarction

Wright: If attacks of angina pectoris become more and more frequent, more and more prolonged and respond less rapidly to nitroglycerin, an infarction has to be considered as imminent. What should be done in these cases?

Owren: In these cases we always give anticoagulants, in the beginning heparin and dicumarol combined. We think that the formation of coronary thrombosis can be prevented to a certain degree in this way. Our experience until now seems to justify long-term dicumarol treatment in angina pectoris I shall discuss this subject in detail to-morrow. Up to the present time our statistics are insufficient, however, to *prove* the usefulness of the above mentioned treatment in angina pectoris

Wright Insufficient?

Owren Yes, insufficient

Wright In our group the problem of impending infarction has been discussed very extensively. We hesitated, however, to publish our results, because a critical analysis of these cases is very difficult. It is easier to be objective in cases with undoubted infarction than in those with "impending" infarction. Nevertheless this problem is of great practical importance. Our results are similar to those of Owren.

3. What kind of preparations with a dicumarol-like action are most suitable?

a) Those with short duration of action? – b) Those with prolonged effect?

Wright: As this subject is very controversial I should like to ask the members of the panel to limit their discussion to one minute.

Breda: In cases where a rapid anticoagulant effect of short duration is desired, we prefer tromexan or phenylindanedione On the other hand we give dicumarol or marcoumar (especially the latter) in cases where a long lasting effect is necessary. These anticoagulants with prolonged action may be administered in patients under careful supervision. Therefore marcoumar seems espe
dione may be preferable in priv
have been observed occasionally.
after prolonged administration.

Koller: Long-acting as well as short-acting anticoagulants offer a potential danger. Long-acting anticoagulants present primarily the risk of hemorrhage, short-acting the one of inefficiency. In our opinion the latter is far more important than the former.

Wright: What do you understand by inefficiency?

Koller: An insufficient protection against thrombo-embolic complications as a consequence of a variable, inconstant prothrombin level

Wright: What kind of preparations do you use?

Owren: I have personal experience only with dicumarol and phenylindanedione which have been used for permanent anticoagulant treatment in about 100 and 200 patients respectively. There is no great difference between the two drugs with respect to the practical management of the treatment. From our experience, however, it seems to be easier to obtain and keep a steady level of hypocoagulability by the use of phenylindanedione. However, recent reports on the occurrence of acute agranulocytosis during phenylindanedione treatment have to be considered and make one hesitant until further experiences are available. I agree with what has already been said that it is most important for a successful treatment with anticoagulants to be familiar with one or two drugs and then stick to them instead of changing from one drug to another.

Hunter. I think that all anticoagulants in current use may be administered to hospital patients, because a sufficient control is possible The ambulatory cases represent another problem. Previously we gave them tromexan In our opinion phenylindanedione is, however, preferable because the variability of the prothrombin level is less marked, and a control once a week therefore sufficient In ambulatory patients marcoumar is also recommendable.

[illegible]

for current use.

Barker: I think the most suitable anticoagulant (for both hospital and ambulatory patients) is the one which the physician knows best. Indeed a preparation with which he is familiar will allow him to maintain best a constant prothrombin level and therefore to avoid hemorrhage. After having used tromexan, phenylindanedione and cyclocumarol, we came back again to dicumarol, the action of which lies between that of the preparations [illegible]

Wright. I should like to add the following comments We used during several years dicumarol as well as tromexan, both of which we found *easy* to handle in the hospital. With fractionated doses one prothrombin determination a day is sufficient except in emergency cases, where a very rigid control of the clotting defect is needed. We then tried phenylindanedione and had the same experience as other American authors. My personal experience is small. But our first cases have not been satisfactory and Dr. Barker's neither. I think Dr. Weiner can perhaps explain this, as he reported recently on clinical results obtained with tablets which were too much compressed and therefore could not be absorbed.

Weiner: Yes, it is correct that these tablets could not be sufficiently absorbed. In commercial preparations this point has to be considered.

In my opinion any of the available coumarin drugs, if properly understood, can be successfully used. I prefer not to use the indanedione derivatives because of the additional toxicities seen with these compounds as compared to the coumarins.

I prefer short-acting coumarins in cases where rapid termination of therapy may become likely. Longer-acting coumarins are preferable for long-term prophylactic therapy. For general use, I believe compounds of intermediate action are probably best.

Foley: In my experience the oral anticoagulants having a prolonged effect are easier to manage.

Verstraete, *Deutsch* and *Hartert* prefer also long-acting anticoagulants whereas *Beaumont* and *Favre-Gilly* recommend short-acting ones.

Wright: Concerning marcoumar we found it an acceptable and useful preparation. The effect on the clotting factor appears not to be as rapid as the effect of tromexan. For ambulatory patients we prefer long-acting preparations, because the prothrombin level has to be determined only once a week.

In conclusion we see that the views expressed are very divergent and that a great many anticoagulants can be used. I agree with Dr. Barker's statement, who said, that it is best to know exactly the effect of one or two preparations and to use only these. If new anticoagulants appear, they have to be studied thoroughly before they are administered to patients. In any case frequent changes of preparations of this kind have to be avoided

4. What are the clinical results of anticoagulant therapy?

a) As regards lethality? – b) As regards thromboemboly? – c) What complications may occur following anticoagulant therapy (intimal hemorrhage in coronary arteries, liver damage)?

Wright: As this subject offers a great deal of material for discussion, the panel has asked me to give first a general survey. I shall then request the members of the panel to express their views.

You probably know that the mortality of dicumarol treated cases of myocardial infarction has decreased as an average from 23% to 15% (severe cases included). The treatment has to be given not only in severe but also in "average" and mild cases, who show an improvement of the mortality rate from 13 to 7.7%. In very mild cases only a negligible change in mortality was observed: a decrease from about 3 to 2%.

There was, however, a striking change in the occurrence of thromboembolic complications which dropped with anticoagulants from 26 to 12%. The remaining thromboembolic complications proved to be usually mild. The same is true of hemorrhagic complications. Fortunately we observed as a rule only cases with minor bleeding. In some, however, hemiplegia and other complications occurred

In another series of myocardial infarction the control cases had 41% thromboembolic complications, the treated cases only 8% Cases with intimal hemorrhage in coronary arteries which seem to be caused by dicumarol or dicumarol-like preparations are certainly very rare, unusual in our opinion and of minimal degree. It has to be emphasized, however, that congestion of the liver and kidney in heart failure makes the control of anticoagulants difficult and therefore hemorrhage may ensue.

some more side effects. Cases of agranulocytosis, of urticaria and rashes due to sensitization have been observed. These cases too are, however, rare.

Koller: Statistics on the mortality rate of myocardial infarction are very different from one clinic to another. This depends to a considerable degree on the rapidity with which cases are sent to the hospital. In Zurich we had a very high total mortality rate before the anticoagulant era (59%). This percentage could be lowered to 24% by anticoagulant therapy (200 treated cases). The mortality due to thromboembolic complications alone was 17% in the control group and 0 in treated cases. This does not mean that there have been no thromboembolic complications in the group treated by anticoagulants (10% of the treated cases presented evidence of thromboembolic complications compared with 34% of those in the control group), but none of them was fatal.

It is of interest that the 3 cases of intimal hemorrhage in the coronary arteries we observed belonged all to the *non-treated group*.

Barker: We observed a similar reduction of mortality rate and especially of thromboembolic complications, as reported by other authors. Our percentage values are as follows:

13% deaths in the non-treated group
8% deaths in the treated group
33% thromboembolic complications in the non-treated group.

n is therefore

and an even

more pronounced decrease of thromboembolic complications.

We never observed intimal hemorrhage in the coronary arteries as a consequence of anticoagulant therapy. Liver damage caused by this treatment seems to be exceedingly rare.

Owren: Our data on the results of short-term treatment in acute infarction are similar to those reported from several other hospitals. We have also applied long-term treatment to a large extent. 106 patients surviving a first attack of myocardial infarction for at least 8 weeks have been treated for a total period of 184 years. This group has had 7 new infarctions with 6 deaths. These results are favourably low when compared with the results in patients not treated with anticoagulants. A group of 128 patients with angina

treatment in uncomplicated angina pectoris.

Foley: a) The lethality of the treatment depends on the carefulness of the physician. b) It is now a proven fact that thromboembolic complications can be reduced. c) There should be no complications with very careful management.

Weiner: I believe the currently available statistical series leave little question as to the important role played by anticoagulant therapy in reducing mortality of thromboembolic disease. The same is true for thromboembolic complications. Compared to the above, the incidence of undesirable effects of anticoagulant therapy is negligible. It is our impression that intimal hemorrhage occurs in coronary occlusion. I know of no instance of liver damage resulting from the therapeutic use of coumarin drugs in man.

Favre-Gilly: But the mortality rate is 8 to 9% in treated cases (total over 150 case). Thromboembolic complications have not been observed in patients receiving anticoagulants early. Intracardiac thrombosis was, however, noticed in some cases where the treatment started late.

Beaumont: The following results have been obtained with the above-mentioned method in the Hospital Boucicaut in Paris: The mortality rate was lowered from 36% (non-treated group) to 11% (treated group) Deaths during the first 24 hours are included in this statistic. Thromboembolic complications occurred in 40% (22% lethal) of the non-treated patients and in 5% (2% lethal) of the treated cases. No hemorrhage in the myocardium or pericardium was observed at autopsy.

5. What are the essential minimal control measures in prolonged treatment?

Owren. There is a great individual variability in the sensitivity to dicumarol and similar drugs and also in the stability of the P and P level when the optimal therapeutic range has been reached and the daily maintenance dosage determined. We have found it sufficient to check the P and P value every second day for the first 8 to 14 days. The interval is then increased successively to 1 week, 2 weeks and finally 3 weeks. In patients with a very stable P and P level the intervals may be further increased to 4 weeks, in other patients with unstable P and P level it has to be kept at 2 weeks. Most patients keep a steady P and P level on a fixed amount of dicumarol as long as their food intake and living habits remain about the same Dietary changes, acute infections, congestive heart failure, treatment with antibiotics and so on is often followed by unpredictable changes in sensitivity to dicumarol and make more frequent control necessary.

Hunter In my opinion the most important point in ambulatory treatment is the personal responsibility of the physician for a certain number of patients. He has not only to assure regular controls in a clinical laboratory but also has to look for the patient if for some reason he is unable to come to the hospital.

Koller We think that a control once a week is usually sufficient for long-term treatment. We have patients who have been treated for more than 4 years now.

Barker. In the initial period we control the prothrombin level of most patients once a day unless stabilization is very rapid. In long-term treatment the control measures have to be adapted to the individual Certain patients can be maintained easily on an optimal prothrombin level with a constant dosage of dicumarol if gastro-intestinal disturbances do not interfere. In these cases the interval between two controls may be extended to 4 weeks. Other patients show variations of the prothrombin level without apparent reason and have to be checked more frequently

Breda: We perform controls of Quick's prothrombin time usually every other day in the beginning of treatment, then twice a week until 3 weeks have elapsed and afterwards once a week, exceptionally every 10th day. In using long-acting anticoagulants the control periods may be prolonged more easily

Beaumont: In
coagulant tr
every two we
education of the patients as o

to announce even minor bleedings (during teeth cleaning, shaving, etc.) immediately to the physician. If the collaboration between patient and physician is not satisfactory, we stop treatment.

Deutsch and *Verstraete* recommend a control test once a week.

Foley: The patient must be seen frequently enough to maintain his prothrombin complex time within the desired range. In my experience with over 300 patients on prolonged treatment this averages once a week.

Wright: Yes, in our department the control tests are done usually once a week because we are interested in the course of the disease and because a better discipline is guaranteed by weekly examinations. Of course there are exceptions to this rule: some cases are checked only once a month for instance

B. Atherosclerosis

Is it indicated—on the basis of clinical and experimental findings—to treat atherosclerosis in general and coronary sclerosis in particular, with heparin?

Gofman: In a practical sense the straightforward answer to the question is: "It has *not* been proved that treatment of atherosclerosis in general or coronary atherosclerosis in particular, with heparin, will alter the clinical course of the disease on the basis of objective criteria, such as decrease in mortality." Such objective evidence is now being sought, but the clinical study with controls is not far enough along to make any definite statement at this time.

On *theoretical* grounds the use of intermittent heparin injections three or more times per week should have some possible benefit on the course of coronary disease for the following reasons:

a) Such treatment will cause an *average* lowering of the serum level of the Sf 12–400 lipoproteins which are very important agents in the progression of the disease.

b) Based upon Keller's finding that such treatment lowers blood pressure, it should be valuable since it can be quantitatively proved that elevated blood pressure favours the progression of coronary disease.

Barker: First I should like to emphasize that the intermittent administration of heparin has to be continued for a long time if *any* effect will be obtained. Subjective signs have to be judged critically. Many of our patients with peripheral atherosclerosis told us that after heparin treatment they could walk more easily than before. However, an *objective* examination could not confirm the improvement. Possibly an unspecific decrease of pain sensitivity may be involved.

Mrs. *Payling-Wright:* Before starting heparin treatment, we make an arteriogram (arteries of the leg). Anticoagulants are then administered during a period of 6 months for instance. At this time, when subjective symptoms have improved, another arteriogram is done. In all cases atherosclerosis had markedly progressed. In no instance could a regression of atherosclerosis after anticoagulant treatment be demonstrated.

Weiner: Clinical and experimental findings to date will have to be extended considerably before one could categorically state that heparin is indicated in the treatment of atherosclerosis.

The second question was. Is it essential to initiate the therapy with heparin?

It was felt that there were few, if any, reliable statistics which would indicate that therapy started with heparin and continued with one of the coumarin or indanedion anticoagulants was more effective either in the lowering of mortality or prevention of thromboembolic complications than was therapy started with one of the coumarine or indanedion compounds along. However it was felt that there was no contra-indication as a rule to therapy starting with heparin and there was a sort of general consensus of opinion that the various members of the panel usually started with heparin in the more serious cases of acute myocardial infarction and did not use it when the cases were mild.

The third question was· What kind of preparations with a dicumarol-like action are most su

And

bers of

phenylindanedion, cyclocumarol. marcoumar and other indane derivatives and some other coumarine compounds such as warfarin. Some members of the panel felt that it was advisable to treat patients who were in hospitals with short acting anticoagulants such as tromexan and phenylindanedion, and to use long acting anticoagulants for patients for long-termed ambulatory treatment after they had left the hospital About en equal number favoured exactly the reverse plan of treatment, namely to use the long acting anticoagulants during hospitalization and the short acting anticoagulants after the patient had left the hospital. It seemed to be that the choice of one of these drugs depended considerably on the personal experience and preference of the individual member of the panel And I think that it was probably agreed that the choice of anticoagulants of this type should be left to the individual physician and made on the basis of his experience and his preference for the one he felt would give the best protection against thrombosis and the least risk of hemorrhage.

in an unselected group of cases of a group of acute myocardial infarction was rather closely parallel to the experience as has been reported by the Committee on Anticoagulants of the American Heart Association, namely that there was an approximate 40–50% reduction in mortality in an unselected series of patients, that in the so-called good risk cases jugded in

coagulant therapy where the prothrombin index is maintained within the established therapeutic ranges There was also agreement that there was no good evidence at the moment that any liver damage occurred as a result of the use of these anticoagulants, again where the prothrombine time was kept within the therapeutic range. But it was pointed out that patients who have serious heart diseases such as acute myocardial infarction and who may develop congestive failure, might develop a serious liver damage as a result of

c

The next question reads as follows: What are the essential minimal control measures in prolonged treatment?

And this brought up the question of prolonged anticoagulant treatment of patients who have had acute myocardial infarction or who have coronary sclerosis with coronary insufficiency. You have heard this morning a number of papers which dealt with the subject of long-termed therapy in patients who have coronary sclerosis and coronary insufficiency as well as acute myocardial infarction And while no good statistics are available at the present time to my knowledge as to whether or not in the same institution a large number of patients who have these conditions are significantly benefited if they have anticoagulant therapy over prolonged periods, and still there is considerable accumulated evidence which points to an unmistakable trend that if patients have angina pectoris which is increasing in severity and frequency, or if they have other signs which may indicate an impending myocardial infarction, even without any evidence of an actual myocardial infarction that anticoagulant therapy is probably of considerable benefit. Furthermore, there is accumulating evidence that although perhaps not passed as evidence, that it would seem justifiable to treat at least many patients who have had one or more acute myocardial infarctions over a long period of time with anticoagulants because there is certain indication today that the mortality may be significantly lowered in this group of patients. As regards control of such therapy and the frequency with which tests should be made in patients who are receiving the coumarine-anticoagulants, there was no agreement among members of the panel. Some individuals felt that the test should be done at least once weekly and others felt that the interval between tests might be prolonged as long as a month or longer. It seemed generally to be agreed that it may depend upon the individual patient first as to whether the response to the early part of anticoagulation therapy had indicated that the prothrombine level could be well stabilized on a fixed dose and might remain so In such cases it was thought that the frequency of determination of the prothrombine time might be increased to as long as a month. However it was pointed out that in other patients, there may be unpredictable variations in the tolerance of the drugs and unpredictable fluctuations in the prothrombine time, and that in these more frequent determinations might be necessary. One point was made and has been re-emphasized this morning, and that is that long-termed anticoagulant therapy as far as the success is concerned is somewhat contingent on the co-operation of the patient and in the careful instruction of the patient by the physician as to the dangers

The last question which was somewhat a departure from the others, had to do with the problem of atherosclerosis and reads as follows Is it indicated—on the basis of clinical and experimental findings up to date—to treat atherosclerosis in general, and coronary sclerosis in particular, with heparin?

Dr. Gofman, who has had a great deal of experience with this problem and has made a great deal of study of it, was a member of the panel and you, many of you, perhaps all of

The second question was: Is it essential to initiate the therapy with heparin?

It was felt that there were few, if any, reliable statistics which would indicate that therapy started with heparin and continued with one of the coumarin or indanedion anticoagulants was more effective either in the lowering of mortality or prevention of thromboembolic complications than was therapy started with one of the coumarine or indanedion compounds along. However it was felt that there was no contra-indication as a rule to therapy starting with heparin and there was a sort of general consensus of opinion that the various members of the panel usually started with heparin in the more serious cases of acute myocardial infarction and did not use it when the cases were mild.

The third question was: What kind of preparations with a dicumarol-like action are most suitable? a) Those with short duration of action? b) Those with prolonged effect?

And here we had perhaps a very wide divergence of opinions. It was apparent that members of the panel had used all the well known anticoagulants of this type like dicumarol, phenylindanedion, cyclocumarol, marcoumar and other indane derivatives and some other coumarine compounds such as warfarin. Some members of the panel felt that it was advisable to treat patients who were in hospitals with short acting anticoagulants such as tromexan and phenylindanedion, and to use long acting anticoagulants for patients for long-termed ambulatory treatment after they had left the hospital. About en equal number favoured exactly the reverse plan of treatment, namely to use the long acting anticoagulants during hospitalization and the short acting anticoagulants after the patient had left the hospital. It seemed to be that the choice of one of these drugs depended considerably on the personal experience and preference of the individual member of the panel. And I think that it was probably agreed that the choice of anticoagulants of this type should be left to the individual physician and made on the basis of his experience, and his preference for the one he felt would give the best protection against thrombosis and the least risk of hemorrhage

in an unselected group of cases of a group of acute myocardial infarction was rather closely parallel to the experience as has been reported by the Committee on Anticoagulants of the American Heart Association, namely that there was an approximate 40–50% reduction in mortality in an unselected series of patients, that in the so-called good risk cases jugded in

there is increased risk of hemorrhage in the coronary arteries as a result of controlled anticoagulant therapy where the prothrombin index is maintained within the established

who may develop congestive failure, might develop a serious liver damage as a result of congestion which would make the treatment with the anticoagulants more difficult and make more fluctuations in the sensitivity of the patient and his response to the drug.

B. Behandlung der manifesten Thrombose

1. Muß die Behandlung einer manifesten Thrombose durch die i.v. Zufuhr von Heparin eingeleitet werden, oder gibt es andere Möglichkeiten?

C. Technische Durchführung der Heparinzufuhr (gemeinsame Besprechung mit den Internisten)

Was ist Ihre Meinung bezüglich folgender Möglichkeiten:

1. Dauerinfusion (i.v.), eventuell mit permanentem Venenkatheter?
2. Intermittierende Verabreichung (3–4 mal täglich i.v.)?
3. Depotpräparate (i.m.)?
4. Zufuhr per os, sublingual, rectal, percutan?
5. Möglichkeiten der Heparinwirkung bei den verschiedenen Arten der Heparinzufuhr?

Questions traitées

A. Prophylaxie de thromboses

1. La prophylaxie doit-elle être systématique ou limitée à des cas définis?
2. Dans le cas d'une prophylaxie dirigée, selon quels critères opérer la sélection des patients?
3. A quel moment instituer la prophylaxie?
   a) Après un accouchement?
   b) Après une opération?
4. Des directives peuvent-elles être données concernant l'institution d'une prophylaxie anticoagulante, en fonction
   a) du genre de l'opération ou de l'accouchement?
   b) de l'âge?
   c) du médicament utilisé, héparine ou coumarines?
5. Les autres mesures prophlyactiques: ligatures des veines, lever précoce, bandage des extrémités inférieures, infusions i.v., exercices de mobilisation, position du patient, régime.
6. La formation de médecins pour la prophylaxie et le traitement de la thrombose (équipe des thromboses) est-elle désirable?

B. Traitement des thromboses déclarées

1. Le traitement d'une thrombose manifeste doit-il être commencé avec l'administration d'héparine i.v. ou existe-t-il d'autres possibilités?

C. Modes d'application de l'héparine (discussion commune avec les internistes)

Que pensez-vous des techniques suivantes

1. Sonde à demeure dans la veine?
2. Administration intermittente (3–4 injections i.v. par 24 h.)?
3. Préparations-retard (i.m.)?
4. Administration par voie buccale, sublinguale, rectale, percutanée?
5. Les possibilités de contrôle de l'héparinothérapie suivant les différents modes d'administration?

Questions discussed

A. Prophylaxis of thrombosis

1. Should prophylaxis be general or specific?
2. In specific prophylaxis, from what viewpoints should patients be selected?
3. When *should* prophylaxis *be instituted*?
   a) Post-partum?
   b) Post-operationem?

potentially candidates to develop it. However, there is a certain amount of indirect evidenc that the use of heparin will significantly alter the composition of the lipoproteins in the blood in the direction of that which is found in normal individuals rather than in those who hav coronary sclerosis; in other words a definite lowering of the concentration of the large lipoprotein molecules. And on this basis there would seem to be a theoretical basis for th use of heparin in this condition It was pointed out by some members of the panel and afte Dr. Gofman had stated that an occasional injection of heparin was of probably no valu and that it was necessary to give an injection at least three time a week or oftener to hav significant effect on the lipoproteins, it was pointed out that this type of treatment wa rather difficult and cumbersome to carry out over the long period of time during which i would be necessary if one were to expect a benefit from it.

However, this is an open question at the time and could not be decided by the members o the panel last evening

CHIRURGEN UND GYNÄKOLOGEN – CHIRURGIENS ET GYNÉCOLOGUES – SURGEONS AND GYNECOLOGISTS

Nuboer, J. F, Holland, Moderator
Merz, W. R, Schweiz, Sekretär

Bauer, G, Schweden
Beloshapko, P., Rußland
Deutsch, E, Österreich
Favre-Gilly, J E., Frankreich
Gori, E, Italien
Heusser, H., Schweiz
Jordan, F. L., Holland
Jurgens, R, Schweiz
Lehmann, J., Schweden
Lenggenhager, K. Schweiz
Loffler, W., Schweiz
Matis, P., Deutschland
Maurizio, E., Italien
Oeri, J., Schweiz
Runge, H, Deutschland
Sartori, C., Deutschland
Storm, O, Dänemark
Syrovatko, T, Rußland
Thies, H. A., Deutschland
Zilliacus, H., Finnland

Behandelte Fragen – Questions traitées – Questions discussed

A. Prophylaxe der Thrombose

1. Soll eine generelle oder gezielte Prophylaxe durchgefuhrt werden?
2. Nach welchen Gesichtspunkten sind die Patienten im Falle der gezielten Prophylaxe auszuwählen?
3. In welchem Zeitpunkt soll mit der Prophylaxe begonnen werden?
   a) Post partum?
   b) Post operationem?
4. Lassen sich Richtlinien bezuglich des Einsetzens der antikoagulierenden Prophylaxe geben in Abhängigkeit
   a) von der Art der Operation bzw. der Geburt?
   b) vom Alter?
   c) vom benutzten Mittel, Heparin oder Dicumarine?
5. Andere prophylaktische Maßnahmen: Venenligaturen, Fruhaufstehen, Einbinden der unteren Extremitäten, Infusionen, gymnastische Übungen, Lagerung des Patienten, Diät.
6. Ist die Ausbildung von Ärzten zur Thromboseprophylaxe und -behandlung (Thrombose-Team) erwunscht?

embolic complications in the treated group. We believe that this prophylaxis should be used in all patients with a marked thromboembolic predisposition. I will take the opportunity to stress that the dosage of dicumarol should be carefully controlled by a sensitive and reliable method (preferable Owren's method) to escape dangerously low prothrombin levels during and after the operation

Nuboer: Gibt es Kontraindikationen zur präoperativen Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien?

Storm: Nur selten.

Lenggenhager: Wir haben bisher leider keinen zuverlässigen Test, um diejenigen Patienten herauszufinden, die thrombosegefährdet sind Wir haben wohl eine Reaktion – ich habe vor vielen Jahren eine solche inauguriert die in 70% der Fälle die Thrombinabbaureaktion im Blut positiv zeigt bei thrombosegefährdeten Patienten. Aber das sind nur 70%, und die andern 30% entziehen sich unserer Diagnose Wenn es also darum geht, jemanden sicher vor dieser Gefahr zu bewahren so fühle ich mich verpflichtet, die Antikoagulantien *grundsätzlich* zu gebrauchen Es fragt sich nur, bei wem.

a) Alle abdominalen Eingriffe, alle größeren Operationen des Brustraumes und der Oberschenkels bedürfen nach unseren Erfahrungen einer Heparinprophylaxe.

b) Bei sämtlichen Patienten über 25 Jahren mit obigen Affektionen wird die Prophylaxe durchgeführt.

c) Desgleichen befürworten wir die Prophylaxe auch bei jüngeren Patienten, welche Varizenträger sind oder die in der Anamnese durchgemachte Phlebitiden oder Embolien aufweisen.

d) Wir benutzen nur Heparin Nur bei länger dauernder Prophylaxe (länger dauernde Fieberzustände oder Eiterungen) wechseln wir zur peroralen Therapie.

Thies: Jawohl. Eine generelle Prophylaxe ist nötig, da sich bei Operationen mit Störungen des intermediären Stoffwechsels die Gerinnungsverhältnisse im Laufe der postoperativen Tage sehr ändern. Ich mache dies auch nach Incisionen bei peritonitischem Abszeß, da wir auch da, allein im letzten halben Jahr zwei tödliche Embolien bei 40jährigen Patienten gesehen haben – Grundsätzlich jeder Patient, auch wenn er früh aufsteht, bekommt 8 Tage lang die Prophylaxe

Merz: Eine zuverlässige Erfassung der Thrombosegefährdung kennen wir zur Zeit nicht, so daß es angezeigt ist, eine generelle Prophylaxe durchzuführen. Eine Prophylaxe mit konservativen Maßnahmen (Diät, Gymnastik, Massage, Hochlagerung) ist erwünscht und relativ leicht durchzuführen, dagegen ist der Aufwand zur Durchführung der antikoagulierenden Thromboseprophylaxe auf breiter Basis außerordentlich groß und verlangt ein gut eingespieltes ärztliches Thrombose-Team Die Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien muß sich dem Krankengut, den einzelnen Operationsarten bzw. der postoperativen Blutungsgefahr anpassen, je nach dem benutzten Mittel kann sie früher oder später post operationem einsetzen. Nach der vaginalen Prolapsoperation mit Portioamputation z. B., einem Eingriff bei welchem die Blutstillung meistens unbefriedigend ist, muß eine Wartezeit von 10 Tagen eingehalten werden, bis Heparin ohne Gefahr gegeben werden kann. Somit ist zwangsweise eine durchgehende, schematisch durchgeführte Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien nicht möglich, es sei denn, man unter-

c) the preparations used, i. e. hepar...

desirable? ... doctors in the prophylaxis and treatment of thrombosis (thrombosis

B. Treatment of manifest thrombosis

... of heparin,

C.

1. Indwelling vein catheter?
2. Intermittent administration (3 to 4 times daily, i. v.)?
3. Depot preparations (i. m.)?
4. Oral, sublingual, rectal, percutaneous ...

Diskussion – Discussion

A. Prophylaxe der Thrombose

1. Soll eine generelle oder gezielt ...

... betonen, daß wir zwischen einer *präoperativen* und einer *postoperativen* Thromboseprophylaxe unterscheiden müssen. Zu der präoperativen Prophylaxe gehören Diät und Gymnastik, die wir alle befürworten; auch die Antikoagulantienverabreichung vor der Operation ist ... unserer ... worden, welcher aber die meisten bei ... tive Th... Herr Storm hat jedoch die präoperative ... durchgeführt, und ich möchte ihn bitten, uns sein Vorgehen zu schildern.

Storm: We have used dicumarol ...

...ative

...e

...nt as early as possible

... before the mitral valvulotomy. A prothrombin level between 20 to 30% (Owren's method) on the day of operation was considered desirable, and after the operation the level was maintained between 10 to 30% until the patient was effectively ambulatory (2 to 4 weeks). We have not seen any increased bleeding in the treated group compared with a control group and there has not been any thrombo-

Matis: Nach Möglichkeit soll eine generelle Prophylaxe vorgenommen werden. Diese ist jedoch nicht konsequent durchführbar, «generelle Prophylaxe» schon, aber nach Einengung des Patientenkreises. *Gemeint ist damit ein Mittelweg zwischen streng und pauschal.*

Farre-Gilly: Une prophylaxie systématique me paraît trop coûteuse et difficile en raison de la psychologie du malade en France où l'on est obligé de la limiter à des cas définis. Les présomptions cliniques me paraissent plus valables que les tests biologiques: je tiens compte du passé phlébitique, des varices de l'obésite, du type d'opération (gynécologie, chirurgie osseuse avec longue immobilisation platrée, etc.).

Zilliacus: In obstetrical and gynecological cases prophylaxis with anticoagulants should be used. Only in selected cases anticoagulants should be instituted. I mean cases which are especially liable to get a deep thrombosis in the lower limb: patients who earlier suffered from a deep thrombosis obstetric and gynecologic cases which cannot be mobilized at an early state, postoperatively in cases of big neoplasmas in the pelvis.

Deutsch: Postoperativ soll eine generelle post partum eine gezielte Prophylaxe stattfinden.

Nuboer: Die meisten Herren sind also für die gezielte Prophylaxe mit Antikoagulantien, wobei die Auswahl hauptsächlich vom klinischen Standpunkt getroffen wird (Alter über 40 Jahre, Thrombose in der Anamnese thrombosegefährdete Operationen).

3. In welchem Zeitpunkt soll mit der Prophylaxe begonnen werden?

a) Post partum? – b) Post operationem?

Lenggenhager: Ich habe mich seit vielen Jahren mit der Genese der postoperativen Thrombose befaßt und gesehen, daß die Resorption der Thrombine oder der Thrombinvorstufen aus der Operationswunde recht rasch nach der Operation erfolgt. Schon eine Stunde danach sind Thrombinspuren nachweisbar, und es tritt ein Blutplättchensturz auf, da diese irgendwo agglutinieren konglutinieren und sedimentieren Wir haben frische Leichen von Patienten, die kurz nach der Operation ihren Verletzungen erlegen sind, daraufhin untersucht und gesehen, daß schon 12 Stunden nach dem Tode bzw. nach der Operation frische Thromben gefunden werden (die vorher nicht da waren). Es ist also unbedingt so, daß der Thrombus frühzeitig beginnt und dann später wächst. *Deshalb beginnen wir schon eine Stunde nach abgeschlossener Operation mit der Heparinprophylaxe.* Wir warten nur in den Fällen wo die Wunde noch blutet, denn solange sie blutet, fließt das Wundsekret nach außen damit wird kein Thrombin resorbiert oder nicht viel, und man kann warten, bis die Blutung steht Wir brauchen relativ kleine Mengen Heparin, viel kleinere als andere Autoren, etwa den fünften Teil. 5000 IE pro Injektion genügen, wenn man das Heparin schon während des ersten Tages und am zweiten Tag noch während 12 Stunden gibt. So können wir eine sehr große Zahl postoperativer Thrombosen verhindern, womit wir uns begnügen Mehr wollen wir nicht. Aber ich mache darauf aufmerksam, daß eine solche Therapie unmittelbar nach der Operation einsetzen muß, sonst entgehen uns immer ein paar Fälle mit Thrombosen, die sich irgendwo niedersetzen und von dort aus dann rapid weiterwachsen

Merz: Da möglicherweise beim Einsetzen mit Antikoagulantien, wie erwähnt, die Thrombose schon vorhanden ist, haben wir eigentlich bereits in vielen Fällen nicht nur die Prophylaxe nach der Operation, sondern schon die Behandlung der Thrombose vorzunehmen,

dosiere die Antikoagulantien in den blutungsgefährdeten Fällen, wobei aber die Gefahr der prodromlosen Lungenembolie aus frisch entwickelten Thromben besteht. Es ist tatsächlich möglich, daß die Thrombose bereits vorliegt im Moment, wo Antikoagulantien verabreicht werden können

Oeri: Ich kenne ebenfalls keine Methode, die eine zuverlässige Auswahl von Patienten für die gezielte Prophylaxe erlaubt. Daher halte ich die generelle Prophylaxe für unerläßlich für alle die chirurgischen Kliniken, die eine bedeutende Thrombose- und Emboliemorbidität aufweisen. Die generelle Prophylaxe ist bezüglich Zeitpunkt des Beginns und der Kontraindikationen bestimmt noch ausbaufähig. Maßnahmen, die einer Stase in den untern Extremitäten entgegenwirken, sind wertvolle Hilfsmittel der medikamentösen Prophylaxe Thrombose-Teams an größeren Kliniken werden von Tag zu Tag unerläßlicher.

Sartori Da es einerseits keine sichere Methode zur Erkennung einer Thrombosegefährdung gibt, andererseits eine Antikoagulantienprophylaxe seit Einführung von Präparaten mit guter Steuerbarkeit und geringerer Kapillartoxizität nicht mehr mit großem Blutungsrisiko verbunden ist, befürworten wir unbedingt die Durchführung einer generellen Prophylaxe Wir beginnen mit der postoperativen Prophylaxe je nach Art der Operation am ersten bis vierten Tag post operationem. Andere prophylaktische Maßnahmen haben nur einen relativ bedingten Wert Die Ausbildung von Ärzten in Thromboseprophylaxe und -behandlung und deren Nebengebieten (Gerinnungsphysiologie) halten wir bei der enormen Ausdehnung dieses Gebietes und seiner Grundlagen für sehr wünschenswert. Eine weitgehende Spezialisierung auf dieses Gebiet für einen gewissen Zeitraum kann für jeden Chirurgen und Gynakologen nur von Nutzen sein.

Bauer No specific prophylaxis in the form of anticoagulants or ligature of veins should be used, either before or after operation, because 990 patients out of 1000 have no thrombosis and because we can recognise thrombosis in its early stage.

The abstinence from all forms of specific prophylaxis measures makes it necessary to make such arrangements that an early diagnosis of a beginning thrombotic process can be made. For this purpose, in all large hospitals a "thrombosis team" should be formed, made up from doctors with some experience in this field. It is suggested that in such hospitals units in which the anesthesia team is given the responsibility for the care of patients during the first postoperative days, this team might also serve as thrombosis-team

General prophylaxis should be employed whenever possible and should take the form of having the patient out of bed and on the move before the operation, if feasible, of early rising after the operation and of leg exercises.

Maurizio: Les anticoagulants ne doivent être utilisés à titre prophylactique que dans les cas menacés de thrombose En obstétrique et en gynécologie nous faisons donc une prophylaxie anticoagulante dirigée:

a) dans les exstirpations totales de l'utérus; b) dans les laparotomies exploratrices, c) aux malades âgées de plus de 50 ans, d) en cas d'adiposité et chez les malades porteuses de varices ou chez celles qui ont déjà eu une thrombose; e) dans les coupes césariennes; f) chez les accouchées âgées de plus de 40 ans; g) dans les cas d'obstétrique opératoire.

On soumet les autres cas à un contrôle thrombélastographique.

Zilliacus: I use only heparin and no dicumarins, in doses of 4 × 50 mg heparin a day; I have seen no bleeding.

Merz: Wir benutzen höhere Dosen: 36 000–40 000 IE/Tag; *wir haben nämlich mit der Dosis* von 4 × 50 mg Heparin = 20 000 IE Heparin pro Tag tödliche Lungenembolien gesehen: die latente Thrombose wächst weiter ohne klinisch manifest zu werden und ohne an der Venenwand zu haften.

Favre-Gilly: Je préfère l'héparine jusqu'au 5e ou 6e jour et plus longtemps encore s'il y a eu chirurgie à hémostase difficile, ou électrocoagulation avec risque de chute d'escarre au 10e jour; chez les gens âgés je préfère m'abstenir ou recourir à l'héparine; je reste à l'hépa*rine s'il y a un risque de nouvelle intervention*

Thies: Zur Prophylaxe benutzen wir aus personellen Gründen seltene Erden, weil wir nur einmal im Tag spritzen können Mit 3 Ampullen senken wir in einer Stunde den Pro*thrombingehalt von 100 auf 30% Dieser Sturz wird gut vertragen. Gleichzeitig geben wir* 4 Tabletten Marcoumar. Nach 24 Stunden wenn die Thrombodymwirkung abklingt, hat die Marcoumarwirkung voll eingesetzt so daß wir kein freies Intervall haben.

Nuboer: Es herrscht *auch* über diese Frage keine Einstimmigkeit und ich muß leider sagen, daß wir hier keine bestimmten Richtlinien finden können.

5. Andere prophylaktische Maßnahmen: Venenligaturen, Frühaufstehen, Einbinden der untern Extremitäten, Infusionen, gymnastische Übungen, Lagerung des Patienten, Diät

Nuboer: Was die andern prophylaktischen Maßnahmen betrifft insbesondere die Venenligatur, so möchte ich betonen, daß die Venenligatur eine Operation ist, die als prophylaktische Maßnahme nicht mehr angewandt werden sollte Darüber sind wir uns alle einig. Über das Frühaufstehen: wenn wir von Frühaufstehen reden, so meinen wir das Aufstehen innerhalb der ersten 24 Stunden

Favre-Gilly: Je suis un peu sceptique sur les ligatures des petites veines et je ne recours qu'à la ligature de la veine cave mais dans des cas exceptionnels. Je ne fais pas lever précocement, mais je mobilise au lit très tôt

Bauer: I think it is a very important thing to rise patients very early after operations: I feel it is really of a great importance upon the frequency of thromboembolic complications, which can be reduced more than half

Nuboer: Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das Frühaufstehen sehr wichtig ist und es die Morbidität der Thrombose um ca. 50% herabsetzt. Die restlichen 50% sind aber noch thrombosegefährdet, so daß man mit dem Frühaufstehen allein also nicht auskommt. – Das Einbinden der untern Extremitäten wurde ebenfalls empfohlen.

Merz: Ich glaube, daß ein sorgfältiges Einbinden der Beine oberflächliche und möglicherweise leichte tiefe Thrombosen der Waden und der Oberschenkel verhindern kann. Die

n-

er

en

verhindert werden kann.

Nuboer: Ich bin der gleichen Meinung. Über den Wert der Infusionen kann uns Herr Heusser Auskunft geben.

so daß die Prophylaxe mit therapeutischen Dosen durchgeführt werden soll. Zweckmäßige therapeutische Dosen verursachen nun je nach Mittel und Zeitpunkt des Beginns Blutungen. Verwendet man Dicumarine, die 4–8mal weniger wirksam sind als das Heparin und deshalb weniger Blutungen hervorrufen, kann man sehr früh postoperativ anfangen. Nimmt man Heparin in therapeutischen Dosen, ist meiner Auffassung nach eine Wartezeit von vielen, etwa 6–12 Tagen je nach Operationsart notwendig.

Thies: Unsere Erfahrung stützt sich auf 3200 Prophylaxefälle. Wir beginnen in Hamburg am 3. Tag nach kleinen, am 4. Tag nach großen Operationen. Langsam wirkende Mittel müssen früher gegeben werden, wenn keine Kombination mit Sofortmitteln stattfindet. Wir haben auf der chirurgischen Klinik in dieser Wartezeit der ersten 2–3 Tage seit 1948 niemals eine Embolie oder Thrombose gesehen. In 2–3 Tagen senken wir den Prothrombingehalt in die therapeutische Zone unter 30%.

Matis: Wir beginnen bei sämtlichen Eingriffen, abgesehen von den urologischen, die ihr besonderes Regime erfordern, mit einer Dicumarineprophylaxe am 3. oder 4. Tag post operationem. Das mag Herrn Lenggenhager etwas spät erscheinen, dafür dehnen wir aber im Gegensatz zu andern Kollegen die Prophylaxe aus. Wir machen sie also möglichst pauschal unter Einengung der Gegenindikation. Nach Magenoperationen warten wir länger.

Beginn also möglichst bald, im Einvernehmen mit dem Operateur, denn derjenige, welcher die Antikoagulantientherapie und -prophylaxe durchführt, weiß ja nicht genau Bescheid über die Blutstillungsverhältnisse, Größe der Wundhöhle usw. Dies gilt für Kliniken, wo die Durchführung der Prophylaxe nicht in der Hand des Operateurs liegt.

Zilliacus: In selected cases, when necessary, prophylaxis with Heparin can start 6 hours after the delivery. Among obstetrical patients those delivered by forceps with signs of uterine infection and patients with alterations of blood proteins easier get thrombosis. After a cesarean section it seems advisable to wait 12 to 24 hours before initiating the prophylaxis with heparin. An impaired renal function is always a contraindication regarding prophylaxis and therapy with heparin, because the accumulation risiko. Early rising as a prophylactic measure against thrombosis should be started within 24 hours after a normal delivery.

Heusser: Ich möchte Herrn Matis fragen, aus welchen Gründen er die urologischen Operationen ausschließt. Wegen der Nierenfunktion oder wegen der Blutungsgefahr?

Matis: Erstens wegen der eingeschränkten Nierenfunktion dieser Patienten, bei welchen durch die Heparingabe eine Verschlimmerung eintreten kann. Bei diesen an sich hochgradig gefäßgeschädigten Patienten ist ferner die Blutungsgefahr an sich auch sehr hoch.

Nuboer: Sie sehen, daß auch über den Zeitpunkt des Einsetzens der Thromboseprophylaxe keine Einigkeit herrscht. Ein jeder macht es auf eine andere Weise, der eine benutzt Heparin, der andere Mittel der Dicumarinegruppe – und jeder ist zufrieden damit.

4. Lassen sich Richtlinien bezüglich des Einsetzens der antikoagulierenden Prophylaxe in Abhängigkeit von der Art der Operation bzw. der Geburt, vom Alter und vom benützten Mittel geben?

Nuboer: Ich glaube, daß wir diese Frage zum Teil schon beantwortet haben; die meisten, welche die Prophylaxe anwenden, führen sie nur bei bestimmten Operationen durch und vor allem bei alten Leuten. Ich möchte hier Herrn Zilliacus fragen, welches Mittel er benutzt, Heparin oder Dicumarine?

Nuboer: Über den Einfluß der Lagerung des Patienten auf die Thrombose besteht keine Einigkeit. Ich persönlich glaube, daß die Lagerung des Patienten von keinem Einfluß ist.

Lenggenhager: Wir sind an unserer Klinik absolut davon überzeugt, daß die Hochlagerung der Extremitäten von gutem Nutzen ist, und es hat mich gefreut, in der Wissenschaftlichen Ausstellung einen Versuch von Mrs Helen Payling-Wright zu sehen, welche bei Patienten in liegender Stellung, mit Beckenhochlagerung und in aufrechter Haltung den Blutstrom mittels Isotopen gemessen und gefunden hat, daß in Horizontallage gerade die Hälfte der Blutstromgeschwindigkeit herrscht wie bei Hochlagerung um 25°. Das ist ja auch das, was man bei jeder erhobenen Hand sieht, sobald sie ein wenig eleviert wird, kollabieren die Venen, und wenn man sie senkt, erscheinen sie wieder. Und es ist für mich ganz sicher, daß dilatierte Venen mit einem langsamen Strom eben eine Begünstigung für das Absetzen der postoperativ konglutinierten Plättchen darstellen. Damit fällt ein großer Zweig weg, wo sich die Thrombosen sonst einnisten, nämlich die ganzen untern Extremitäten. Wohl bleibt dann das Cavagebiet noch übrig, aber das liefert prozentual weniger Thrombosen als die untern Extremitäten Darum halten wir an dieser Hochlagerung fest.

Merz: Ich bin überzeugt, daß wir bei zweckmäßiger Hochlagerung der untern Extremitäten weniger Thrombosen zu erwarten haben Bei der praktischen Durchführung dieser Lagerung ist aber darauf zu achten, daß das Becken nicht tief liegt, sonst haben wir in den Beinen wohl keine Thrombosen mehr aber dafür in den Beckenvenen mit prodromlosen Embolien. Wenn man schon hochlagern will dann sehr hoch, sonst besser nicht. Das kann aber wiederum nicht bei allen Patienten durchgeführt werden (Herzpatienten).

Nuboer: Herr Bauer war nicht für die Hochlagerung, soviel ich weiß?

Bauer: Nein, ich bin für keine Veränderung der Lage, denn man könnte auch das Gegenteil von Prof. Lenggenhagers Ausführungen unterstützen. Es gibt in Stockholm ein großes Spital, in welchem das Fußende des Patienten tiefer gelagert wird als das Kopfende, wobei man davon ausgeht, daß mehr Blut in die Venen des Unterschenkels kommt und diese besser gefüllt werden. Man hat die Patienten deshalb so tief gelagert, damit sie immer nach unten rutschten und sich dann bewegen und immer wieder die Beine strecken, dadurch treiben sie eine nützliche Beingymnastik Es wird auch erwähnt, daß, wenn man die Beine zu stark hochlagert, die Unterschenkelvenen leer werden, die Wände sich zusammenlegen und so kleine Intimaschäden entstehen können, die der erste Ausgangspunkt für eine Thrombose sein können So kann man die Sache von allen Seiten sehen, und ich glaube nicht, daß diese Lagerung von großer Bedeutung ist.

Heusser: Ich habe in unsern Vorbesprechungen die Frage wegen der thrombosefördernden Wirkung der Kissen, die unter das Knie gelegt werden, aufgeworfen, die meiner Ansicht nach zum Druck der Gefäße in den Kniekehlen und außerdem zu einer Stauung in den untern Extremitäten führen, bei Frischoperierten halte ich das für unangebracht.

Nuboer: Herr Zilliacus, können Sie uns etwas über den Einfluß der Diät erzählen?

Zilliacus: Nein, dazu ist meines Erachtens nicht viel zu sagen. Ich habe den Eindruck, daß die Diät keinen Einfluß hat

Nuboer: Gar keinen?

Zilliacus: Keinen.

aus die Thrombenbildung beeinflußt wird.

Die Fehler, die postoperativ eintreten können, sind eine Exsikkose oder eine Hyperhydratation, ein Salzmangel oder eine Übersalzung. Wie weit die Verdünnung oder die Eindickung des Blutes einen Einfluß auf die Entstehung der Thrombose ausübt, ist anscheinend noch wenig experimentell geprüft worden. Persönlich möchte ich annehmen, daß wir am ehesten normale Verhältnisse, d. h. eine genügende Wässerung und eine Normotonie des Plasmas anstreben sollen, oder dann, wenn dieses Ziel nicht ganz erreicht werden kann, lieber eine geringe Exsikkose in Kauf nehmen als eine Überwässerung, die für den Organismus sicher gefährlicher ist. Sie kann ja auch in den ersten postoperativen Tagen den Wunsch, die Diurese zu vermehren, doch nicht erfüllen, weil die Nieren nach größeren Operationen in dieser Zeit noch nicht voll funktionieren.

Wir geben in den ersten 2 postoperativen Tagen pro 24 Stunden 1 l Flüssigkeit (bei Fieber bis 1½ l), dazu noch diejenige Menge Wasser, die dem tatsächlichen Urinvolumen entspricht und außerdem 5 g Kochsalz. Erst wenn die Nieren wieder normal arbeiten, mag die Flüssigkeit per os oder per infusionem etwas gesteigert werden, um die Diurese jetzt mit Erfolg zu erhöhen Verluste an Wasser, Salz und Blut, die während eines chirurgischen Eingriffes eintreten, sollen sofort ergänzt werden und zwar am besten schon im Operationssaal. Patienten, die schon vor der Operation einen Wasser- und Salzfehler aufweisen (Pylorusstenose, Prostatahypertrophie, Karzinomkranke u. a.) sollen frühzeitig korrigiert werden, weil das vorher Versäumte in der Nachbehandlung nicht immer nachgeholt werden kann.

Wenn ein Operierter mit Antikoagulantien behandelt wird, bestehen – wie von einem der Herren bereits betont worden ist – gewisse Bedenken, Blut oder Frischplasma zu geben, weil der Prothrombinspiegel in Unordnung gebracht werden kann. Es darf beigefügt werden, daß es kaum einen großen Sinn hat, in den 3 ersten postoperativen Tagen Blut oder Plasma zur Eiweißernährung zu verwenden, weil eine Nutzung der Proteine und auch eine solche von Aminosäuren in dieser Zeit kaum stattfindet und die Eiweißbilanz negativ bleibt Zur Vermehrung des Blut- und Plasmavolumens sind Blut und Plasma in gegebenen Fällen natürlich durchaus angezeigt.

Daß bei bestehender Thrombose mit Infusionen Vorsicht geübt werden muß, steht wohl außer Zweifel

Nuboer: Wir können hier alle Herrn Heusser zustimmen. Über die Nützlichkeit der gymnastischen Übungen bestand auch Einigkeit.

Matis: Die gymnastischen Übungen sind ja ein Teil der Maßnahmen, welche die Kreislaufverhältnisse verbessern Kreislauffaktoren sind jedoch nur ein Faktor bei der Thromboseentstehung, darüber besteht Einigkeit, und darum können sämtliche Erfolge, die wir auf diese Weise erzielen, nie 100%ig sein, wie ja auch Herr Bauer betonte Die besten Erfolge des Frühaufstehens können weiterhin durch Antikoagulantienverabreichung verbessert werden Wir sind daher der Ansicht, daß alle diese Maßnahmen wie Frühaufstehen, Ein-

nicht in der Lage, die Antikoagulantien zu ersetzen.

Thies: Unter Gymnastik und Kreislaufmitteln sahen wir nur eine geringe Senkung der Thrombosehäufigkeit.

Beloshapko. We consider thrombosis and embolism to be not a local disease, but a general disease of cardiovascular system. Therefore we think it necessary to carry out general prophylactic measures, consisting of physical exercises, early rise of the patients after operations, proper diet and normalization of the function of cardiovascular system. A special prophylaxis (anticoagulants) is to be used only in few cases for strict indications.

I am of the opinion, that though thrombosis and embolism are not frequent in our country, nevertheless all doctors are to be acquainted with their prevention, recognition and treatment. The training of specialists only on thromboembolism is considered unreasonable and not justified.

Syrovatko: Thrombophlebites are the most common forms of thromboembolism in the USSR. We use the following method for their treatment

1. Strict rest in the elevated position of legs
2. General curative and protective regime
3. Proper diet (excluding products elevating blood coagulation).
4. Paranephral novocain block and oil-balsamic bandage of the leg by the method of Vishnerevsky.
5. Dicumarin and heparin therapy

B. Behandlung der manifesten Thrombose

1. Muß die Behandlung einer manifesten Thrombose durch die i.v. Zufuhr von Heparin eingeleitet werden, oder gibt es andere Möglichkeiten?

Zilliacus: Es gibt nur eine Antwort auf diese Frage Das allerwichtigste ist, den Thromboseprozeß sofort abzustoppen, und dies ist nur möglich durch das sofort wirkende Heparin.

Nuboer: Dies ist die Meinung der großen Mehrheit von uns, daß man mit i.v Heparin anfangen muß und dann eventuell auf Dicumarine übergehen kann. Es gibt mehrere unter uns, die nur Heparin brauchen.

Bauer: The treatment of manifest thrombosis should always begin with i v. injection of heparin which has an almost instantaneous effect The thrombotic process has been observed to spread for a considerable distance during the rather long period of time it would take for the dicumarol effect to become noticeable Some clinics do give change from heparin on dicumarol, but our experience with heparin alone is so good, that I see no reason to do so.

Maurizio A titre prophylactique on peut administrer l'héparine par voie i.v. ou i m Pour le traitement nous n'utilisons que l'héparine i v

Matis. Die Einleitung mit Heparin ist am zweckmäßigsten Die Behandlung mit Heparin jedoch nicht länger als auf 4–5 Tage ausdehnen, dann auf Dicumarine übergehen Eine Kombination von schnellwirkenden und langsam wirkenden Dicumarinen war von mir übrigens bereits 1950 empfohlen worden für Fälle, in denen schneller Wirkungseintritt erwünscht, auf das Dicumarol aber nicht verzichtet werden sollte

Deutsch Man muß nicht unbedingt mit Heparin anfangen. es hängt dies von der Ausdehnung und Lage der Thrombose ab Aber wenn Heparin, dann intermittierend i v.

Nuboer: Es ist also so, daß einige nur Heparin, andere Heparin und Dicumarine benutzen.

Merz. Ich glaube, daß es vor der Operation zweckmäßig ist, durch eine entsprechende Diät den Patienten vorzubereiten: kräftigende Diät bei untergewichtigen, leichte, fettlose, salzarme und vegetarische Diät bei übergewichtigen Patienten. Nach dem Eingriff hat die Diät keinen wesentlichen Einfluß mehr auf die Thrombosegenese.

6. Ist die Ausbildung von Ärzten zur Thromboseprophylaxe und -behandlung (Thrombose-Team) erwünscht?

Bauer: It is necessary to have trained doctors for the diagnosis and treatment of thrombosis, because diagnosis and treatment have become very complicated. It must be possible to call upon this group of trained men any time in order that suspicious thrombosis could immediately be treated. And these few doctors should of course take over the responsibility of the treatment all the time.

Nuboer: Die Meinung sämtlicher Teilnehmer des Panel war, daß es sehr wichtig, sogar unerläßlich wäre, Thrombose-Spezialisten auszubilden. Es ist jedoch schwierig, das durchzuführen. In den großen Kliniken ist es viel einfacher; man kann bestimmte Ärzte, vielleicht einen Internisten, der chirurgisch ausgebildet ist, damit beauftragen, die Verantwortung für die Erkennung und Behandlung der Thrombose zu übernehmen. In kleinern Krankenhäusern wird bestimmt der Chirurg mit seinen Assistenten diese Aufgabe übernehmen müssen. Das Wichtigste ist natürlich, daß man klinischen Sinn dafür hat und daß jeden Tag erneut nach Thrombosezeichen gefahndet wird.

Merz: Ich möchte nur erwähnen, daß der Meldedienst über Thrombosefälle an einer Klinik
l
r
t
des Patienten, also nicht nur über die Thrombosebehandlung, sonst kommt es vor, daß von einem nicht sachkundigen Arzt eine Lumbalpunktion oder Pleurapunktion vorgenommen wird, nach welcher sich der Patient wegen der Antikoagulantienwirkung unter Umständen verbluten kann.

Nuboer: Bestehen noch Fragen über die bisher besprochenen Punkte?

Jürgens: Zur Frage Diät: Ich verfüge nicht über eigene Erfahrungen, möchte aber sagen, daß man heutzutage annimmt, daß die möglichst vegetarische Diät – wenig Eiweiß, wenig Fett, sehr viel Kohlenhydrate und Gemüse – weniger zu Thrombosen führen soll. Man denkt an eine gewisse Alkalisierung und stützt sich auf Beobachtungen aus dem vorderen Orient und aus der Türkei, wo sehr wenig Thrombosen infolge solcher Ernährung vorkommen.

Nuboer: Das ist, wie Herr Merz es erwähnte, als eine prophylaktische Maßnahme vor der Operation empfohlen worden. Ich weiß aber nicht, ob die Nützlichkeit der Diät auch bewiesen worden ist.

Matis: Ich möchte eine Form der Indikation zur postoperativen Prophylaxe erwähnen, von der bisher nicht gesprochen wurde. Wenn der Patient länger als eine Woche erhöhte Temperatur hat ohne besonderen Grund (z. B. lokale Infektion oder infolge der Krankheit selbst), dann beginnen wir mit der antikoagulierenden Therapie und erreichen in vielen Fällen einen Abfall der Temperatur. Wir nehmen an, daß die Temperatur oft auf eine nicht diagnostizierte Thrombose zurückzuführen ist.

gen noch andere Komplikationen, die mit Kontrollmethoden hätten erfaßt werden konnen. Wir halten es bereits seit 13 Jahren so und kommen ohne Kontrollmethoden sehr gut durch.

Jordan: Wir haben gesehen, daß die personliche Empfindlichkeit des Patienten gegenuber Heparin sehr stark schwankt. Wir haben Fälle gesehen, die 50 mg Heparin bekommen hatten und bei der zweiten Injektion bereits starke Hamatome zeigten. Ich bin also ein *wenig ängstlich und befürworte die Kontrollen der Heparintherapie.*

Runge: Ich befurworte folgendes. Intermittierende Verabreichung 3mal täglich i.v. mit zehnstundiger Nachtpause. Überleitung auf Depot am 3.–4. Tag. *Alle Dosierungen individuell nach strengster Gerinnungskontrolle (Thrombelastogramm, Quick).* Blutentnahme nach Nachtpause vor erster Heparininjektion. Erwünschte Werte fur die Therapie: Gerinnung um das Doppelte der Norm Quick. 15%. Kritische Werte für Blutungsgefahr: Gerinnungsverlängerung im Thrombelastogramm auf das Dreifache.

Sartori Mit Heparin haben wir noch zu wenig Erfahrung. So kann ich zu diesem Punkte wenig sagen. Zur Prophylaxe darf ich vielleicht bemerken, daß man mit Dicumarinpräparaten schon sehr früh mit einer Prophylaxe beginnen kann Wir beginnen immer dann, wenn die Patienten das erste Mal etwas trinken können mit Marcoumar, z. B. nach Hernienoperation, nach Extremitätenoperationen am ersten Tag post operationem.

Loffler: I think the intramuscular injection of the heparin should not be given for a long time, only for a week once a day because if we continue too long, we risk allergic reactions with thrombocytopenia and hematoms.

Ni' [illegible] die Kontrolle der [illegible] Was nun die Kon- [illegible] glich vorgenommen *werden muß.*

Quintessenz – Quintessence

H Heusser, Basel

A. Prophylaxe der Thrombose, postoperativ und post partum

Naturlich ist schon präoperativ Prophylaxe zu treiben, die sich mit der Retablierung des Kreislaufes, mit der Behandlung anderer krankhafter Zustände, mit der Korrektur des Wasser- und Salzhaushaltes und vielem anderem zu befassen hat. Wir werden aber daruber nicht weiter sprechen.

Nutzlich ist es, die Patienten vor der Operation ausruhen zu lassen, aber nicht ausschließ- [illegible]

noch nicht genugend. Die Frage wird aufgeworfen: Soll man 100% der Kranken oder Operierten den immerhin noch möglichen Schadigungen der Medikamente aussetzen, wenn nur 1% der Operierten die Prophylaxe notig hat?

Syrovatko Wir benutzen im allgemeinen keine Antikoagulantien für die Thrombosebehandlung, sondern konservative Maßnahmen Lagerung, Diät, Bandagen usw. Nur bei Embolien wird Heparin zu Beginn benutzt.

Merz Was die Behandlung der Thrombose durch sattes Einbinden der Beine mit oder ohne Zusatz von Butazolidin i.m. oder ähnlichen Stoffen betrifft, so vermag diese Therapieart wohl leichte bis mittelschwere Thrombosen der Extremitäten im Moment günstig zu beeinflussen; dieses Vorgehen verhindert jedoch die Zerstörung unter anderm der Venenklappen nicht, so daß entsprechende Spätfolgen doch auftreten können

C. Technische Durchführung der Heparinzufuhr

Merz Ich benutze einen Polyäthylen-Venenkatheter zur Heparinverabreichung. Ich lehne die Dauerinfusion ab wegen der Kontrollschwierigkeiten und der größeren Blutungsgefahr und ziehe die intermittierende Verabreichung, wie es die Schweden machen, seit Jahren vor. Ich gebe in vierstündlichen Abständen 4 (6 wenn die 24-Stunden-Dosis 60 000–80 000 IE übersteigt) in der Wirkung kumulierende i.v. Injektionen und bestimme, wenn eine Kontrolle erwünscht ist, unmittelbar vor der vierten Injektion die Gerinnungszeit Ich möchte sogleich bemerken, daß diese Kontrolle nur einen ganz ungenauen Einblick verschafft und nur vor grober Unterdosierung oder Überdosierung eventuell schützen kann Die Kontrolle des Blutes bei der Heparintherapie ist bei einiger Erfahrung entbehrlich und ersetzt auf keinen Fall die direkte Beobachtung des Patienten.

Depot-Heparin i.m gebe ich nur ausnahmsweise, z B. um den Übergang von Heparin auf Dicumarine bei schlechten Venen zu überbrücken. Vom Depot-Heparin gebe ich eine Injektion von 10 000 IE im Tag und nicht mehr als ca. 6 Tage, da sonst Riesenhämatome entstehen können, die Kontrolle scheint uns hier notwendig, ist aber sehr schwer.

Favre-Gilly La sonde à demeure avec administration d'héparine continue est de contrôle difficile et expose aux hémorragies L'administration intermittente me paraît seule souhaitable, si possible 6 injections par 24 heures

Jordan. Wir haben mit beiden i v. Methoden, der intermittierenden und der kontinuierlichen gute Resultate erhalten. Mit Depot-Heparin haben wir hingegen schlechte Erfahrungen gemacht, da auf die Dauer die Kontrolle schwierig ist. Ich glaube, daß die einzelnen Injektionen, jedenfalls täglich einmal, gut kontrolliert werden müssen, damit man weiß, wie lange die Wirkung einer Injektion anhält.

Bauer Ich bin für die i.v. intermittierenden Dosen, 3–4mal im Tag. Alle andern Verabreichungswege sind viel weniger wirksam Wir gebrauchen nie Depot-Heparin, da diese Verabreichungsart Hämatome verursacht und das Krankheitsbild verschleiert.

Nuboer. Im Panel ist man sich im allgemeinen darüber einig, daß die Zufuhr auf andere Weise als intermittierend i.v nur im Notfall angewendet werden soll Man hat im allgemeinen Angst vor der i.v Dauerverabreichung von Heparin. Ich glaube, Herr Bauer machte sehr schlechte Erfahrungen mit Depot-Heparin und die meisten, die Depot-Heparin benutzt haben, beobachteten Hämatome. Die Zufuhr von Heparin per os, sublingual, rectal oder percutan kann, glaube ich, nur in seltenen Fällen benutzt werden.

Darf ich noch bitten, sich über die Kontrolle der Heparintherapie zu äußern ?

Bauer: Wir halten eine Kontrolle während der Heparintherapie nicht für notwendig. Wir beginnen wöchentlich mit 40 000–60 000 IE Heparin pro Tag. Wir sahen keine Blutun-

hältnisse führt, und sind sicher, daß die Morbidität an Thrombose herabgesetzt wird, vielleicht auf die Hälfte. Natürlich ist das Frühaufstehen aber keine Garantie für Emboliefreiheit, aber es ist eine große Hilfe auf dem Weg zu diesem Ziel.

c) Infusionen sollen den normalen Wasser- und Salzhaushalt herstellen. Wasser- und Salzfehler können wahrscheinlich das Auftreten von Thrombosen begünstigen, doch ist noch unbekannt, wieweit die Exsikkation oder die Hyperhydratation, wieweit die Hypertonie oder die Hypotonie des Plasmas die Gerinnung oder die Vorgänge an der Grenzschicht zwischen Endothel und Plasmarandstrom beeinflussen. Das Herstellen einer guten Diurese mag der Thromboseentstehung entgegenarbeiten, doch kann nach einer Operation die Diurese nicht mit Wasserstößen forciert werden, man muß eben warten und nicht überwässern, bis sich die Niere erholt hat. Bei der Behandlung mit Antikoagulantien soll möglichst von Blut- und Frischplasma-Transfusionen abgesehen werden wegen unberechenbarer Störungen des Prothrombingehaltes

d) Gymnastische Übungen und Massagen sind zur Verhütung einer Thrombose von anerkanntem Nutzen und sollten systematisch und unter Leitung in den Krankenzimmern durchgeführt werden.

e) Das Einbinden der Beine oder der Unterschenkel beim Bettlägerigen kann weder tiefe Beinthrombosen noch Beckenvenenthrombosen verhindern. Es deckt den Unterschenkel zu und erschwert es dem Arzt, die ersten Anfänge einer Thrombose zu erkennen, und man wird bei diesem Vorgehen doch hie und da ganz unerwartet Embolien erleben, bei denen man eben wegen eingebundenen Beins die Anfänge des Thrombus nicht hat feststellen können.

f) Die Lagerung des Patienten im Bett steht zur Diskussion. Wir sind sicher, und wir haben es in der Ausstellung gesehen, daß das Hochlagern der unteren Körperhälfte den Abfluß des venösen Blutes der unteren Extremitäten wesentlich fördert. Aber die Lagerung muß richtig ausgeführt werden. Der Patient sollte ein Brett unter der Matratze haben, das untere Bettende sollte mindestens 60 cm höher gestellt werden, und das Becken darf nicht am tiefsten Punkt liegen. Kissen unter den Knien komprimieren die V. poplitea und stauen den Abfluß aus dem Unterschenkel; sie sind zu vermeiden

g) Diät: Es wird angenommen, daß eine vegetarische Diät mit wenig Fett und wenig
...en ja kaum
Diät einzu-

6. Ist die Ausbildung von Ärzten zur Thromboseprophylaxe und -behandlung, also die Organisation eines Thrombose-Teams, erwünscht?

Die Frage ist im Prinzip zu bejahen. Die Ausführung hängt ab von der Größe des Spitals und von der Größe seiner finanziellen ökonomischen Mittel. Natürlich müssen die Assisten-

ten, und dieser Dienst – Thrombosedienst – muß vom Chef immer wieder kontrolliert werden!

B. Die Behandlung der manifesten Thrombose

Die Frage heißt: Muß die Behandlung der manifesten Thrombose durch die intravenöse Zufuhr von Heparin eingeleitet werden, oder gibt es andere Möglichkeiten?

Gegenteilige Ansicht. Die Verfechter der Antikoagulantientherapie formulieren: Jeder kann die Prophylaxe nötig haben, also muß sie generell oder zum mindesten mit Auswahl der Gefährdeten getrieben werden.

1. Soll also eine generelle oder gezielte Prophylaxe vorgenommen werden? Wiederum verschiedene Ansichten.

Ansicht a): Jeder kann eine Thrombose bekommen, auch nach kleinster Operation, also muß jeder Operierte von einem bestimmten Alter an gesichert werden; dieses Alter aber wird verschieden gesetzt. 20, 25 oder 40 Jahre, je nach dem Temperament und der Erfahrung des betreffenden Redners

Ansicht b): Die Prophylaxe ist nur notwendig bei gefährdeten Patienten, z. B. bei Kranken, die eine Operation des Abdomens oder des Thorax durchmachen; bei Patienten, die früher schon Thrombosen und Embolie gehabt haben; Operationen am Oberschenkel; und vor allem bei ängstlichen Patienten, d. h. Kranken, die schon vorher Angst vor der Thrombose haben – die sind ja erfahrungsgemäß gefährdet, und denen soll man helfen mit der Prophylaxe.

2. Und nun, nach welchen Gesichtspunkten sind die Patienten im Falle der gezielten Prophylaxe auszuwählen?

Nach klinischen Gesichtspunkten, denn wir haben keine Untersuchungsmethode, die uns über die Thrombosegefahr sicher aufklären kann, also wiederum Patienten der genannten Operationsgattungen, alle malignen Tumoren, die meisten infektiösen Prozesse und die älteren Kranken.

3 In welchem Zeitpunkt soll mit der Prophylaxe angefangen werden nach der Operation und nach einer Geburt?

Hier wurde keine Einigung erzielt, und die Meinungen gehen sehr weit auseinander. Ein Redner beginnt mit der Heparin-Prophylaxe 1 Stunde nach der Operation, weil nach Obduktionsbefunden Thrombosen in den ersten Stunden nach einem Eingriff sich bilden können. Die Prophylaxe kann dann, wenn sie so früh eintritt, mit wesentlich geringeren Dosen durchgeführt werden, als sonst empfohlen werden.

Die meisten Redner waren für einen späteren Beginn. Man soll nach 2, 3, 4 oder vielleicht erst nach 6 Tagen anfangen. Wenn die Antikoagulantien erst später gegeben werden, d. h. vom 3.–5. und bis 6. Tag, dann dürfen sie nicht in zu geringer Dosis appliziert werden, sondern man geht am besten gleich zu den therapeutischen Dosen über.

4. Lassen sich Richtlinien für das Einsetzen der antikoagulierenden Prophylaxe geben in Abhängigkeit von der Art der Operation oder der Geburt, vom Alter und vom Medikament?

Hier gehen die Ansichten noch weiter auseinander, so daß wir wirklich keine Richtlinien aufstellen können. Wir wollen bloß betonen, daß je nach dem Medikament die Prophylaxe früher oder später einsetzen soll, d. h. Dicumarine durften schon am 1. postoperativen Tag gegeben werden; wir haben dann die Wirkung am 3. Tag. Heparine können längere Zeit ausgestellt werden wegen ihrer sofortigen Wirkung.

5. Die Frage nach anderen prophylaktischen Maßnahmen.

a) Für Venenligaturen, d. h. für Ligaturen der größeren Venenstämme, hat sich in unserem Kreis niemand mehr begeistert. Die Gefahr einer solchen Operation sei großer als der Nutzen, der vielleicht daraus resultiert.

b) Das Frühaufstehen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation ist unbedingt zu empfehlen. Wir wissen, daß es zu einer rascheren Wiederkehr der physiologischen Ver-

Betrachtungen – Considérations – Considerations

W. Löffler, Zürich (Schweiz)

Wenn dem Kliniker die Aufgabe wurde, über die Panel-Diskussion noch zusammenfassend zu sprechen, so ist es nicht die Meinung, daß die an 200 Mitteilungen hier etwa in kurze Worte gegossen werden sollten. Dies wäre ein Unterfangen, das selbst einem Individuum, wie es Rabelais vorschwebte, einem «abstracteur de quintessences», nicht möglich gewesen wäre. Ich möchte nicht wiederholen, was meine drei Vorredner so ausgezeichnet gesagt haben, ich möchte nur einige allgemeine Punkte und einige wenige spezielle herausgreifen.

It has perhaps been reproached to this Congress to be of too limited a subject. There might have prevailed the idea that a congress like the present may favourize further specialization in an already very limited field. I feel inclined to say that this limitation was [illegible] th of this Congress. A limited field, alright we agree, but [illegible]

[illegible] a powerful synthetic action, it acted like a strong catalytic agent [illegible] with an all prevailing problem, the coagulability of the blood, and to give insight in the highly complicated mechanism by the aid of which the blood is kept fluid as long as it circulates for vital purposes, and the blood has to coagulate for vital purposes again in the moment it leaves the vessels.

[illegible] c'est ainsi que s'est exprimé *Cruveilhier* il y a 120 ans, [illegible]

Cruveilhier und *Morawitz*, kein Vierteljahrhundert [illegible] stehen eine Anzahl hochwirksamer Prinzipien zur Verfügung neben reinem Heparin: die Dicumarole mit rascher und protrahierter Wirkung und nun auch die interessanten Versuche mit Elementen aus der Gruppe der seltenen Erden.

The congress gave evidence that research work today in this field is possible only by limitation and concentration on highly specialized problems and specialized techniques. But the final results come back to general medicine, back to the bedside from which the problems originally had started. As far as technique is concerned, we accept a useful method to be accurate and simple, easy to handle by the general practitioner. Research laboratories and laboratories of well equipped hospitals may use the more complicated methods, but for the practice a method must above all give the security, the security that within the given limits danger is reduced to a minimum. It is beyond any active method in medicine to [illegible] But we must try to give our method the best possible [illegible]

method as well as the research method will undergo [illegible] the bedside method can be learned and used even by the general practitioner and he will save many a life using not yet perfect methods. The patient of today cannot wait till the method will be perfect. So the Quick method is today the one that may be recommended in the first line.

Wir waren alle der Ansicht, daß der Beginn der Therapie unbedingt mit Heparin durchgeführt werden soll, damit man eine sofortige Wirkung bekomme. Nachher wird je nach Einstellung weitergefahren mit Heparin, oder es wird auf ein Dicumarin übergegangen.

C. Einige technische Angaben

Die Heparin-Dauerinfusion wird wegen der Schwierigkeiten in der Dosierung und in der Kontrolle und wegen der Schwierigkeiten der Durchführung weniger als früher empfohlen. Die intermittierende Verabreichung, d. h. die intravenöse Injektion 3–4mal täglich, leistet gleich Gutes und ist einfacher. Bei protrahierter Heparinbehandlung ist ein permanenter Verweilkatheter in der Vene von einem gewissen Vorteil. Depotpräparate zur intramuskulären Injektion sollen nur im Notfall verwendet werden, wenn keine Venen benutzt werden können. Die Kontrolle der Heparinwirkung bei den verschiedenen Arten ihrer Zufuhr ist für den Erfahrenen entbehrlich, sie ist dem Unerfahrenen zu empfehlen, damit er sowohl Über- wie Unterdosierung zu vermeiden lernt.

Die Diskussion unter den Chirurgen und Gynäkologen hat in verschiedenen, vielleicht in den meisten Fragen noch keine Einigung ergeben. Sie hat die Vielheit der noch offenstehenden richtigen oder unrichtigen Wege dargelegt. Wir werden klinisch noch weitere Erfahrungen sammeln müssen, und das ist bei der Komplexität, in der uns der frisch operierte Kranke oder die Gebärende entgegentreten, keine leichte Sache. Wir brauchen noch größere Übersichten und noch weitere Statistiken ebenso wie eine noch genauere Beobachtung jedes einzelnen Falles. Wir werden vielleicht und hoffentlich noch neue Wege zur

bilden, darüber besteht kein Zweifel.

Betrachtungen – Considérations – Considerations

W. Löffler, Zürich (Schweiz)

Wenn dem Kliniker die Aufgabe wurde, über die Panel-Diskussion noch zusammenfassend zu sprechen, so ist es nicht die Meinung, daß die an 200 Mitteilungen hier etwa in kurze Worte gegossen werden sollten. Dies wäre ein Unterfangen, das selbst einem Individuum, wie es Rabelais vorschwebte, einem «abstracteur de quintessences», nicht möglich gewesen wäre. Ich möchte nicht wiederholen, was meine drei Vorredner so ausgezeichnet gesagt haben, ich möchte nur einige allgemeine Punkte und einige wenige spezielle herausgreifen.

It has perhaps been reproached to this Congress to be of too limited a subject. There might have prevailed the idea that a congress like the present may favourize further specialization in an already very limited field. I feel inclined to say that this limitation was just the main advantage and strength of this Congress. A limited field, alright we agree, but in the same time it is a link connecting all the different branches of medicine, from physiology to surgery, from obstetrics to internal medicine. There is no doubt, the congress had a powerful synthetic action, it acted like a strong catalytic agent. The Congress had to deal with an all prevailing problem, the coagulability of the blood, and to give insight in the highly complicated mechanism by the aid of which the blood is kept fluid as long as it circulates for vital purposes, and the blood has to coagulate for vital purposes again in the moment it leaves the vessels.

«La phlébite domine la pathologie», c'est ainsi que s'est exprimé *Cruveilhier* il y a 120 ans, und *Morawitz* am Deutschen Kongreß für Innere Medizin 1932 anerkennt und bedauert lebhaft, daß eine wirksame Prophylaxe von Thrombose und Embolie noch ausstehe, daß Heparin zu teuer und unrein und daß Hirudin zu giftig sei. Ein Jahrhundert liegt zwischen *Cruveilhier* und *Morawitz*, kein Vierteljahrhundert trennt uns von *Morawitz*, und schon stehen eine Anzahl hochwirksamer Prinzipien zur Verfügung neben reinem Heparin: die Dicumarole mit rascher und protrahierter Wirkung und nun auch die interessanten Versuche mit Elementen aus der Gruppe der seltenen Erden.

The congress gave evidence that research work today in this field is possible only by limitation and concentration on highly specialized problems and specialized techniques. But the final results come back to general medicine, back to the bedside from which the problems originally had started. As far as technique is concerned, we accept a useful method to [illegible]

method as well as the research method will undergo further perfection, but today already the bedside method can be learned and used even by the general practitioner and he will save many a life using not yet perfect methods. The patient of today cannot wait till the method will be perfect. So the Quick method is today the one that may be recommended in the first line.

Es kann nicht von jedem Arzt, der Antikoagulantien verwendet, verlangt werden, daß er über den heute recht kompliziert gewordenen Vorgang der Blutgerinnung dauernd genau Bescheid weiß. Gar mancher Arzt verwendet Digitalis mit bestem Erfolg, während er die Digitaliswirkung und die ihr zugrunde liegenden Gesetze von *Starling*, *Baltage*, *Wenkebach* usw. nicht mehr gegenwärtig hat. Über Hämoglobin spricht jeder und bestimmt es, ohne seine chemische Struktur stets vor Augen zu haben. Also wird man Thrombose und Embolie unter ähnlichen Gesichtspunkten auch wirksam bekämpfen können, wenn einmal Techniken, Indikationen und Kontraindikationen gegeben sind. In diesem Sinn wirkt die [illegible], oder gerade [illegible] absolute aber werden wir nicht erreichen können, und ich möchte sagen, in der Forschung wie in der Praxis sollte das Gesetz gelten: «La recherche de l'absolu est interdite».

As far as internal medicine is concerned, the treatment of the heart infarction is of greatest importance. Almost full agreement is obtained in this field. There remain some rather insignificant differences in technique and bedside methods. Treatment with anticoagulants has to start as early as possible, best at the very beginning of the infarction. Even a preventive treatment is to be tried. The level of prothrombine is to be kept as low as 20% and should not exceed 30%, not even for short times.

La clinique de M. *Lenègre* propose de tenir compte des variations du taux de prothrombine et propose des prescriptions spéciales très intéressantes. Dans le traitement prolongé, la clinique fait appel à l'intelligence et la collaboration du malade comme nous le faisons de coutume dans le traitement de l'anémie pernicieuse et du diabète, choses qui peut-être sont plus faciles à Paris qu'autre part.

The use of heparin at the beginning can do no harm and be successful in many cases, so no objection can be made to the use of heparin in early stages of the disease. In the time before the treatment with anticoagulants was instituted, 3/4 of our clinic patients with infarction died, and in the treatment of anticoagulants, 3/4 survive. The thrombotic accidents are reduced to minimum, the arterial complications however are not influenced and unfortunately, a repetition of infarction cannot be excluded. Unless the results are striking, the value of the methods will increase as the frequency of infarction is continuously increasing. Also the treatment of impending infarction will become more and more important in the steadily increasing field of geriatrics.

Die Antikoagulantienbehandlung des Herzinfarktes bildet den geschlossensten Teil des klinischen Abschnittes der Panel-Diskussion. Es haben sich klare, einfache, wirksame und im Rahmen des schweren Krankheitsgeschehens unschädliche Methoden zu Richtlinien kondensieren lassen. Wenn wir 2mal unter 160 Fällen letale Blutungen erleben mußten durch ein unerkanntes Ulcus ventriculi und eine Nebennierenblutung, so tritt dieses Risiko der Blutung weit zurück hinter der Tatsache, daß anderseits 120 Menschen der gleichen Serie überlebten, die nach unseren früheren Erfahrungen dem Infarkt erlegen wären. Die Entscheidung über das Schicksal eines Infarktes liegt aber nicht ausschließlich bei den Gerinnungsfaktoren, so muß ein nicht unerheblicher Rest übrigbleiben, nämlich 1/4 der Betroffenen, die auch durch Antikoagulantientherapie nicht zu retten sind. Andere Faktoren als thromboembolisches Geschehen in den Venen, so besonders die Läsionen der Arterien, Ausdehnung, Lokalisation des Infarktes usw. entscheiden hier. Daß das Ge- [illegible]

[illegible] als beim Infarkt, und es ist vielleicht wichtig, um dem Aufkeimen unbegründeter [illegible]

gen zum vornherein vorzubeugen, zu sagen, daß keine Beweise vorliegen, daß der atheromatöse Prozeß als solcher beeinflußt werden konnte. Es kommt also hochstens symptomatische Wirkung zur Geltung in der Anwendung der Antikoagulantien, speziell des Heparins, aber diese Art der symptomatischen Behandlung ist schwer zu unterscheiden von einer suggestiven Behandlung, an die man stets auch denken muß. Es durfen also bei einem weiteren Publikum zunachst keine Hoffnungen, besonders keine falschen Hoffnungen, erweckt werden, denn die nachfolgende Enttäuschung wirkt sich ungünstig auf den einzelnen Arzt, und ungunstig auf die Gesamtmedizin aus. In den operativen Gebieten, wie Sie eben gehort haben, ist naturgemäß eine Übereinstimmung der Ansichten nicht so weitgehend und viel schwieriger zu erzielen. Begreiflich, handelt es sich doch um uberaus vielgestaltiges pathologisches Geschehen und vielgestaltige therapeutische Forderungen. Von Interesse ist, daß keineswegs die Absicht besteht, die alten emfachen, manchmal sogar primitiv anmutenden prophylaktischen Methoden wie Gymnastik, fruhes Aufstehen usw. aufzugeben. Die Anwendbarkeit der Antikoagulantien ist fur die operativen Fächer der Medizin gerade im richtigen Augenblick gekommen, da sie zu hochster Kuhnheit angespornt worden sind, durch die Verbesserungen der Narkosetechnik, und die Bekämpfung der Infektionen durch die Antibiotica; und nun ist es gelungen, das Gespenst der Thrombose zu bannen, und der Kuhnheit der Chirurgie steht nichts mehr im Wege.

[illegible] less [illegible] not [illegible] can [illegible], the orthodox or morphologic, the pure clinician, the transfusionist with a knowledge of the blood banking, the immuno-hematologist. And in the last one we have two types, the iso and the auto, of them all probably the most highly specialized is the coagulationist, one of the few subtypes whose members like to bend together at certain meetings if only to disagree. How quickly things may change. this was written in March 1954, and in July already the coagulationists coagulate, but this time not to disagree but to agree.

Schlußwort – Allocution de clôture – Final remarks

Th. Koller, Präsident der Tagung

Sie haben soeben die zusammenfassenden Voten einzelner ausgewählter Referenten über drei Sonderfragen unserer Tagung gehört, nämlich über die Kontrolle der Antikoagulantientherapie, die Prophylaxe der Thrombose und die Behandlung des Myokardinfarktes.

Prof. *Löffler* aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich hatte die Freundlichkeit diese Resolutionen zusammenzufassen, und wir haben damit zum Ausdruck gebracht, daß von der klinischen Seite aus viele Probleme der Thrombose und Embolie die allgemeine Medizin betreffen und letzten Endes weitgehend bedingt sind durch die Verschiedenheiten der menschlichen Konstitution, des Stoffwechsels, des Alters, des momentanen chemisch-biologischen und schließlich auch neurovegetativen Zustandes.

Es ist wunderbar zu wissen, welch große Arbeit uns erwartet, wenn wir die zukünftigen Ergebnisse der biologischen Forschung und der Heilmittelchemie sukzessive in die klinische Medizin hinübernehmen dürfen und damit nicht nur Krankheit heilen, sondern auch ihrem Auftreten im Anschluß an medizinische oder chirurgische Maßnahmen entgegenwirken können

Je suis heureux de pouvoir constater que vous avez tous suivi la partie scientifique de notre congrès avec la plus grande énergie et endurance, et que dans l'intervalle des séances vous avez pu vous entretenir de façon animée dans des réunions privées. Nous espérons vivement que vous avez pu sentir la joyeuse participation de notre ville à ce Congrès, ainsi que l'intérêt général que l'on porte chez nous à l'activité de notre Université. Ce sera notre devoir constant de faciliter la tâche de tous ceux qui s'intéressent au progrès de la science et à la vie académique.

Many of you have travelled very far in order that we might discuss jointly here the problems of thrombosis and embolism from the theoretical and clinical view point. We are profoundly grateful for the presence of many hundreds of representatives from 41 countries, many of whom being official representatives; and at the closing of our meeting, I should like to thank all those who have spoken for their collaboration and for their important contributions I also thank the delegates here for their attention and their interest You will understand that my thank goes also to my collaborators for their considerable amount of work, before and during the meeting; to the authorities, to private persons and particularly to the representatives of the chemical industry for their essential financial backing, so that the meeting could have taken place. I hope that the marvellous summer weather will continue during your holidays in Switzerland and in Europe and I conclude by expressing the wish that the memory of this meeting in Basle will contribute in future to the maintenance of personal and scientific relationships with us. You will always be able to count on our understanding and co-operation.

I now close the First International Conference on Thrombosis and Embolism in Basle and I hope that the valuable resolution submitted by Mr. I. S. *Wright* and unanimously accepted will be the basis of our work in the course of the next years.

In Zeitschriften anläßlich der Tagung erschienene Arbeiten
Travaux publiés dans des périodiques médicaux à l'occasion de la Conférence
Articles published in medical periodicals on occasion of the Conference

Schweizerische Medizinische Wochenschrift, Vol. 84, Nr. 29, 1954

E. Wohlisch (Wurzburg): Die Blutgerinnung. Forscher und Faktoren.

H. Buess (Basel)· Zur Entwicklung der Thromboselehre im 18. Jahrhundert.

W. H. Seegers (Detroit): A theoretical consideration of the blood clotting mechanisms in hemophilia.

A. J. Quick (Milwaukee) The relation of coagulation of the blood to intravascular clotting.

A Fonio (Chur): Über den Aufbau und die Retraktion des Fibringerinnsels in physiologischer und pathologischer Beziehung.

Y. Bounameaux, H. Van Cauwenberge et *J. Roslam* (Liège)· Le problème des thromboses vasculaires et des hémorragies au cours de la thérapeutique cortico-surrénalienne.

L. B. Jaques, G. J. Millar and *J. W. T Spinks* (Saskatoon): The metabolism of the K-vitamins.

E. Deutsch und *H. Frischauf* (Wien). Untersuchungen uber den Mechanismus der Thrombinabbaureaktion nach Lenggenhager.

S. Witte und *P Dirnberger* (Erlangen). Die getrennte Bestimmung von Thrombininhibitor und Antithrombin.

F. Koller (Zurich). Die moderne Gerinnungslehre in klinischer Sicht

R. Feissly (Lausanne) et *P. Mandel* (Strasbourg). Considérations sur le diagnostic hématologique des états thrombophiliques.

M. Keller (Basel). Serienuntersuchungen bei gynäkologischen und puerperalen Fällen mit chemisch-physikalischen und gerinnungsphysiologischen Untersuchungsmethoden

W. R. Merz (Basel): Erhohte Pulslage als Thrombosesymptom.

T. Astrup and *S. Mullertz* (Copenhagen): Standardized estimation of prothrombin activity and the accurate control of dicumarol therapy.

J. H. Olwin (Chicago)· Methods for prothrombin assay. Theoretical and practical considerations.

R. Bourgain, M. Todd, C. Symons, L Herzig and *I. S. Wright* (New York)· A comparative study of marcoumar, tromexan and dicumarol.

P. A. Owren (Oslo): Long term anticoagulant therapy in coronary artery disease.

J. Reitemeier, N. W. Barker and *F. D. Mann* (Rochester). Observations on the rapidity of initial response to orally administered anticoagulants

S. Shapiro (New York): Relationship between hemorrhage and dosage method in anticoagulant therapy.

H. Hartert (Heidelberg)· Beziehung zwischen Antikoagulantienwirkung und Thrombosehemmung.

H. A. Thies (Hamburg): Thromboseprophylaxe nach Gallenoperationen.

P. de Nicola (Pavia)· Bemerkungen uber die Indikationen und Kontraindikationen der Antikoagulantientherapie auf Grund der gerinnungsphysiologischen Ergebnisse.

Gynaecologia, Vol. 138, Nr. 1, 1954

R. Bourg et *J. Pundel* (Bruxelles) La prophylaxie et le traitement des thromboses et embolies en gynécologie et obstétrique. Emploi de l'héparine-retard.

O. Brunner (Salzburg): Der Heparintoleranztest nach Hirudoid-Anwendung.

G. Gipperich (Wien): Individuelle postoperative Thromboseprophylaxe zur Verhutung der Fruhembolie.

Th. Halse (Freiburg i. Br). Zur Pathogenese, Diagnostik und Prophylaxe des postthrombotischen Syndroms.

H. Hosemann (Gottingen): Die Lungenembolie als Todesursache an der Universitäts-Frauenklinik Gottingen in den Jahren 1927–1953

E. Lévy-Solal et *J. Chabrier* (Paris): Conséquences artérielles des thromboses veineuses. Applications thérapeutiques.

R. Masure et *J. A. Schockaert* (Louvain). Syndromes aigus consécutifs à une consommation accrue du fibrinogène en obstétrique.

M. Mayer, C. Dreyfus et *C. Bugnard* (Paris). Les thromboses intravasculaires dans le syndrome d'hémorragie par defibrination.

F. C. Monkhouse (Toronto): A study of some aspects of the problem of controlling heparin levels in the blood.

H. Runge und *I. Hartert* (Heidelberg): Methodische und klinische Erfahrungen bei der Therapie mit Antikoagulantien.

J. Stallworthy (Oxford): Pelvic and femoral thrombosis in the female.

G. De Takats and *H. M. Coelho* (Chicago). Vertebral vein thrombosis. A clinical syndrome.

R. M. Walker and *E. W. Parry* (Bristol): Some clinical features in the etiology of thrombosis and embolism.

H. Aeppli (Bern) und *R. Pulver* (Basel): Tromexan-Ausscheidung in der Muttermilch.

J. Bircher und *P. Kaufmann* (St. Gallen). Erfahrungen in der Prophylaxe der Thromboembolie.

E. Held und *F. E. Konig* (Zürich): Emboliectodesfälle nach gynäkologischen Operationen. Ein Beitrag zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Thrombo-Embolie-Prophylaxe und der Fruhbehandlung mit Antikoagulantien.

G. Rutishauser (Basel): Extremitätenthrombose und Lungenembolie bei internen Krankheiten.

Gynaecologia, Vol. 138, Nr. 2, 1954

H. Runge, I. Hartert und *W. Eicher* (Heidelberg)· Vergleichende Untersuchungen der Blutgerinnung im mütterlichen und kindlichen Blut bei noch pulsierender Nabelschnur.

Experientia, Vol. 10, Fasc. 7, 1954,

R. Marbet und *A. Winterstein* (Basel) Neuere Auffassungen uber den Mechanismus der Blutgerinnung.

Die Medizinische, Nr. 29/30, 1954

Th. Naegeli und *P. Matis* (Tubingen). Zur modernen Thromboembolie-Behandlung in Klinik und Praxis.

E. McDevitt, W. Foley and *I S. Wright* (New York) Gerinnungshemmende Substanzen in der Behandlung der Zerebral-Thrombose und -Embolie

R. Keller (Zurich): Zur Heparinbehandlung der Arteriosklerose

Autoren - Auteurs – Authors

Adams-Ray J , Sweden 470
Aeppli H , Schweiz 265 1267
d'Allaines F., France 608
Alton H. G., England 505
Antonopoulos D., Grèce 937
Argenton H., Deutschland 136
Astrup T., Dänemark 92 95 1212 1266

Balaguer-Vintró I., Espagne 1080
Barbanti S., *Italia 410*
Barker N. W., USA 683 1231 1266 1267
Bauer G., Sweden 721 976 1244
Baux R., France 625
Beaumont J. L., France 259 798 836 1231
Bell H. J , Canada 281
Bell W. N , England 505
Beller F. K., Deutschland 257 367 587 762 809
Beloshapko P., URSS 1244
Bernal P., France 1117
Bianchi M , Italia 845
Bierstedt P., Deutschland 99 102 882
Biggs Rosemary, England 774 1207 1212
Bircher F , Schweiz 456
Bircher J., Schweiz 943 1267
Birger I., Sweden 981
Biss K , USA 1108
Blanchot P., France 1181
Bland E F., USA 1178
Blombäck B., Sweden 298
Blombäck Margareta, Sweden 298
Blondet C , Italia 935
Borgstrom S , Sweden 958
Bossart H., Schweiz 1017
Bounameaux Y., Belgique 1266
Bourde C., France 726 984
Bourg R., *Belgique 1266*
Bourgain R., Belgique/USA 328 1266
Brambel Ch. E., USA 350 1192 1212
Breda R., Italia 327 1158 1212 1231
Bricaud H , France 1181
Le Brigand J., France 608
Brinkhous K. M., USA 428 1207 1212
Brodie B. B., *USA 181*
Broggi G., Italia 396
Broustet P. France 757 1181
Brunner O., Österreich 1266
Buess H., Schweiz 1266
Bugnard C , France 1266
Burns J. J., USA 181
Burstein M., France 303 1212
Burt Catherine, Scotland 745

Caderas de Kerleau J., France 931
Cahen P., France 1098
Cahn J., France *1121*
Caithaml W., Österreich 651
Capone Vera A., USA 350
Carter J. R , USA 61
Castaing R., France *1181*
van Cauwenberge H., Belgique 1266
Cernes M., France 619
Chabrier J., France 614 1266
Chambraud R., France 619
Chargaff E., USA 1071
Charles G., France 636
Cho M. H., Canada 281
Choukroun J , France 830
Chwalla R., *Österreich* 475
Ciulla U , Italia 120
Coelho H. M., USA 1267
Colin J , Belgique 625 998
Comandon J., Belgique 91
Copley A. L., France/USA *216 452*
Cramer W., Deutschland 346 924
Croizat P , France 309

Dam H , Dänemark 212 338
Deberdt R., Belgique 743
Dedichen J., *Norway* 1112
Dekker E , Holland 221
Delannoy E , France 579
Delga J , France 1141
Della Santa R., Suisse 590
Deutsch B , USA 415
Deutsch E , Österreich 297 433 1140 *1212 1231* 1244 1266
Devambez J., France 579
Deyrieux F., France 671
Dirnberger P., Deutschland 1266
Ditzel J , Dänemark 384
Domanig O , Österreich 924
Donner W. M., Deutschland *1200*
Dreyfus, C., France 1266
Duguid J. B., *England* 547
Duraffourd P , Suisse 590
Durand G., France 931
Durham R. H., USA 487

Eichenberger E., Schweiz *882*
Eicher W., Deutschland 1267
Eisenreich F X , Deutschland 1047
Ellegast H., Österreich 1003
Engelberg R., Schweiz 863
Erb P , Schweiz 1017
Exer B., Schweiz 232
Eysholdt K., Deutschland 565

Fanzago G. Italia 543
Fasano V. A., Italia 396
Favre-Gilly J , France 136 309 1212 1231 1244
Feissly R., Suisse 391 575 1266
Feraboli M., Italia 756

Fischer H., Deutschland 136
Fischer R., Suisse 597
Foley W. T., USA 1102 1231 1267
Fonio A., Schweiz 161 1212 1266
Fontaine R., Frankreich 661
Fontebrunne P. de, Belgique 91
Franke H., Deutschland 168
Friedli P., Schweiz 1029 1034
Friedrich H., Deutschland 315
Frischauf H., Österreich 1266
Furtado D., Portugal 1164

Geill T., Dänemark 212 338
Gefin L., Sweden 385
Gibert-Queraltó J., Espagne 1080
Gipperich G., Österreich 1266
Gjores J. E., Sweden 971
Glover R. P., USA 1173
Gofman J. W., USA 1053 1072 1115 1231
Gonin O., France 1097
Goossens N., Deutschland 327 370 374 1212
Gori E., Italia 223 271 358 1244
Gottlob R., Österreich 625 763 767
Grau-Codina L., Espagne 1080
Gray E. J., USA 46
Groen J., Holland 221
Gross R., Deutschland 163
Guidi G., Italia 262 459
Guilhelm P., France 625
Gundel W., Deutschland 157 1183

Hais I. M., CSR 238

266
Hartert Irene, Deutschland 726 915 1267
Hauser A., Schweiz 457 *1015* 1017
Held E., Schweiz 1267
Henschen C., Schweiz 406
Herzig Lorraine, USA 1266
Heusser H., Schweiz 1244
Hillemanns H. G., Deutschland 349 543 921 953
Hoffmann Th., Saar 608
Holemans R., Belgique 783
Horn R. P., USA 1177
Horn Z., Ungarn 588
Horvat A., Yougoslavie 630
Hosemann H., Deutschland 1266
Hrábáně J., CSR 1146
Hueber E. F., Österreich 712 1094
Hugues J., Belgique 91 386 401 521
Hummel K., Deutschland 83
Hunter R. B., Scotland 116 199 1231

Iaia B., USA 1173
Impallomeni G., Italia 548 553
Ingram G. I., Scotland 446
Ithier S., France 1098
Iversen T., Dänemark 820
Izarn P., France 847 931

Jaques L. B., Canada 281 433 1212 1266
Janton O. H., USA 1173
Jasiński B., Schweiz 467
Jensen H., USA 46
de Jongh D. K., Holland 227
Jouve A., France 984
Jordan F. L. J., Holland 750 1244
Jorpes J. E., Sweden 23 175 298 1212
Jurgens J., Deutschland 168 481
Jurgens R., Schweiz 341 1244

Kaeser O., Schweiz *943*
Kaindl F., Österreich 1162
Kalkoff W., Deutschland 58
Kaufmann H., Frankreich 1062 1231
Kaufmann P., Schweiz 943 1267
Keller M., Schweiz 1266
Keller R., Schweiz 1121 1125 1267
Kessler R. W., USA 999
Knisely M. H., USA 377 385
Kohler H., Deutschland 1183
Kok K., Holland 227
Koller F., Schweiz 112 1206 1212 1231 1266
Koller Th., Schweiz 19 1007 1208 1264
Konig F. E., Schweiz 1267
Kranz H., Deutschland 346
Krenzer W., Deutschland 895
Kreuzer Lotte, Deutschland 136
Krieg E., Deutschland 503
Krikelis I., Griechenland 731

Laborit H., France 1141
Lasch H. G., Deutschland 445
Lasagni F., Schweiz 1017
Laval J., USA 1171
Leconite J., Belgique 521
Lederle J., Deutschland 349 668
Léger L., France 636
Lehmann J., Sweden 152 178 1212 1231 1244
Lehmann J., Deutschland 905
Lenggenhager K., Schweiz 490 862 1244
Leriche R., France 386
Lévy P., *France* 1117
Lévy-Solal E., France 614 1265
Liévain O., France 667 668
Lindner-Fischer Freya, Deutschland 1006
Litvan F., Schweiz 244
Loffler W., Schweiz *1244* 1261
Lopes Cardozo E., Holland 694
Lund E., Dänemark 212 338 1094 1156

Madden L., USA 676
Malagamba G., Italia 925
Mandel P., France 575 798 803 1212

Mangakis N., CSR 1146
Mann F. D., USA 1266
Al Marachy F., Syrie/France 150
Marbet R., Schweiz 52 53 362 828 1212 1267
Marggraf W., Deutschland 150 495
Marion P., France 671 676
Martinet J. D., France 988
Marx R., Deutschland 108 311 486 845
Mascart P., Belgique 798 1212
Masure R., Belgique 123 1266
Mathieu L., France 1154
Matis P., Deutschland 853 1212 1244 1267
Maurizio E., Italia 925 1244
May R., Österreich 767 770
Mayer M., France 1266
McCall M., USA 1095
McDevitt Ellen, USA 1102 1267
Medvedowsky J.-P., France 984
Meneghini P., Italia 873
Merger R. C. G., France 619
Merz W. R., Schweiz 19 275 658 735 968 1212 1244 1266
Millar G. J., Canada 1266
Miranda Rodrigues, Portugal 1164
Moench A., Deutschland 1066
Moghissi K., Schweiz 597
Molho D., France 193
Molteni L., Italia 223
Monkhouse F. C., Canada 1267
Montète P., France 636
Montigel C., Schweiz 232 250
Muller-Nordon Yvonne, France 1154
Muller-Schmid P., Schweiz 1010 1012
Mullertz S., Dänemark 75 79 959 1266
Myers G. S., USA 1178

Naegeli A., Schweiz 1205
Naegeli Th., Deutschland 1267

O'Neill J. E., USA 1173
de Nicola P., Italia 355 803 1212 1231 1266
Niederberger W., Schweiz 1084 1135
Nuboer J. F., Holland 1244

Oeri J., Schweiz 1212 1244
Oliver M. F., Scotland 297 1084
Olwin J. H., USA 713 1266
Owren P. A., Norway 65 157 1085 1207 1212 1231 1295

Pálos L. A., Ungarn 54
Parry E. W., England 1267
Paschoud H., Suisse 883
Pasero G., Italia 360
Passon V., Deutschland 809
Pate J. W., USA 415
Payling-Wright Helen, England 565 1231
Payrau P., France 1141
Penick G. D., USA 428
Perlick E., Deutschland 58 142
Pernot C., France 1154
Pratesi F., Italia 1151
Procházka Ž., CSR 238
Pulver R., Schweiz 232 250 1267
Pundel J. P., Belgique 1266

Quick A. J., USA 1266

Raaschou F., Dänemark 758
Randall L O, Schweiz/USA 863
Rappert E., Oesterreich 644
Rein I., Danemark 758
Rehn E., Deutschland 522 523
Reniš Z., CSR 1146 1150
Reitemeier J., USA 1266
Remde W., Deutschland 440 487 859 1114
Remy M., France 1154
Renssen W., Holland 1177
Revelli E., Italia 410 543
Rinzler S. H., USA 1066
Roemer H., Deutschland 909
Roettger K, Deutschland 803
Roka L., Deutschland 269
Roskam J., Belgique 91 401 1266
Rubeli P., Schweiz 265
Runge H., Deutschland 726 915 1244 1267
Rutishauser G., Schweiz 527 1021 1267

Saglio H., France 641
Sampson H A., USA 1095
Sandritter W, Deutschland 542 560
Sartori C., Deutschland 507 841 1212 1244
Sartorius H., Deutschland 1079 1130
Saubermann G., Schweiz 1167
Sawyer P. N., USA 415
Scalabrino R., Italia 413
Scannell J. G., USA 1178
Scardigli G., Italia 262 459
Scevola G., Italia 331
Schaefer E H. jr., USA 46
Schebitz H., Deutschland 1183
Schedel F., Deutschland 319 521 952 1051
Schelling V., USA 815
Schettler G., Deutschland 1061
Schilling V., Deutschland 1187
Schmid H H., Deutschland 886
Schmidt Gertrud, Deutschland 163
Schockaert J. A., Belgique 123 1266
Schulz F. H., Deutschland 463
Schuppli R., Schweiz 516
Schwenzer A. W., Deutschland 921 924
Seegers W. H., USA 31 1207 1212 1266
Shapiro S., USA 205 1266
Sigg K., Schweiz 656 659 895 898
Simonetti G. B. E., Italia 677

Slivon K., Österreich 899
Smith F. J., USA 815 1212 1231
Sondergaard E., Dänemark 212 338
Soulier J. P., France 193 793 1212
Spinks J. W. T., Canada 1266
Spohn K., Deutschland 963
Stallworthy J., England 1267
Stamm H., Schweiz 1021
Stoll W. G., Schweiz 244
Storm O., Dänemark 959 1244
Strässle R., Schweiz 828
Studer Alfred, Schweiz 341
Studer André, Schweiz 362 828 863
Suter A., Schweiz 658
Symons Cecil, USA 328 1102 1266
Syrovatko T., URSS 1244
Szirmai E., Ungarn 127

Tagnon H. J., Belgique 95 132 297 1172
de Takats G., USA 1267
Tarrit A., France 836
Tartulier M., France 671
Thies H.-A., Deutschland 822 954 1212 1244 1266
Thomascheck G., Deutschland 859
Thouverez J. P., France 309
Thurnherr A., Schweiz 1124 1135 1140
Todd Margaret, USA 328 1266
Tournay R., France 643 658 762 888 889 934 937 1002 1171
Tournaire A., France 671
Trčka V., CSR 229
Triebold H., Schweiz 904
Trope J., France 619
Troster R., Schweiz 457 1015
Tsamboulas N., Grèce 21 731 1052
Turunen A., Finland 1041

Ungar G., USA 421

Vandenbroucke J., Belgique 308 743 783
Vančček R., CSR 1146
Vara P., Finland 1041
Vecchietti G., Italia 334
van Veen D., Holland 583
Verstraete M., Belgique 205 308 743 783 1212 1231
Vestergaard Lisbeth, Dänemark 758
Viéville R., France 641
Vincke E., Deutschland 319

Waibel P., Schweiz 1021
Walker R. M., England 1267
Walker W., Scotland 116 199 259
Warner E. D., USA 61
Warner Louise, USA 377 385
Weiner M., USA 181 1212 1231
Werthemann A., Schweiz 527 1052
Wetterdal P., Sweden 499
Wicke G., Deutschland 739
Winnisdœrffer B., France 661
Winterstein A., Schweiz 52 53 303 362 828 1212
Wise W. D., USA 1192
Witte S., Deutschland 441 1266
Wohlisch E., Deutschland 1266
Wright I. S., USA 328 694 1102 1208 1231 1266 1267

Yagi, H., Japan 1038

Zacherl H., Österreich 606
Zilliacus H. B. J., Finland 976 1244

Sachregister

d = Arbeit in Deutsch, e = Arbeit in Englisch, f = Arbeit in Französisch

A

Accelerin siehe *Gerinnungsfaktor VI*
Ac-Globulin siehe auch Gerinnungsfaktor VI
ACTH siehe Hormon, adrenocorticotropes
Adrenalin siehe Hormon
Adreno-sympathische Aktivität und Pathogenese der Thrombose 470e, siehe auch Hormon
Afibrinogenämie 113d
Air-Block-Technik der Varicenverödung 898d
Allergie
– und Antithrombin 517d
– und arterielle Thrombose 1152f
– und Heparin 757d 846d 847f 857d
– und Phenylinandion 1113e
– und Thromboeid 857d
– und Venenthrombose 516d
Anatomie, pathologische 475d 487e 527d 547e 561d siehe auch Histologie
Angina pectoris siehe Coronararterien
Angiographie
– der Extremitäten 630d
– des Gehirns 396e
Antagonisten siehe die verschiedenen Substanzen und Antikoagulantien
Antibiotica, Einfluß
– auf Cumarine-Empfindlichkeit 191e 511d 1088e
– auf Heparintoleranztest 507d
– auf Spontangerinnungszeit 507d
– auf Thromboplastinbildung 505e
Anticonvertin 47e
Antifibrinolysin
– Progressiv-A. 110d
Antihämophiler Faktor A siehe Gerinnungsfaktor VIII
Antihämophiler Faktor B siehe Gerinnungsfaktor IX
Antihämophiles Globulin siehe Gerinnungsfaktor VIII
Antihistaminica und arterielle Frühthrombose 1152f
Antikoagulantien siehe auch die einzelnen Antikoagulantien, Präparate und Krankheiten
– [illegible] ub-
– [illegible]
Krankheiten
– – allgemeine Richtlinien 683e 694e 736d
– – Auswahl des Präparates 686e 695e
– – Blutungszwischenfälle siehe entsprechende Antikoagulantien und behandelte Krankheiten
– – und cerebrale Zwischenfälle 709e
Antikoagulantien
– Behandlung
– – Hyper- und Hyporeaktionen des Orga[nis]mus 955d
– – Kontrolle siehe Kontrolle
– – der Mutter und Säugling 275d 727d
– – Nebenwirkungen 847f 853d 859d
– – ungewöhnliche Erfahrungen 713e
– Einteilung für den klinischen Gebrauch 6[…]
– physiologische A., und Thrombophilie 4[…] 496d
– Resistenz 1114e
Antithrombin
– antithrombinische Aktivität des Heparins 3[…]
– bei allergischer Reaktion 516d
– Bestimmung 441d 911d
– bei kardialer Dekompensation 482d
– bei Marcoumartherapie 442d
– nach Operationen 911d
– bei Panthesintherapie 647d
– Progressiv-A. 110d
– bei Thrombose 436d 441d
– bei Venostasintherapie 899d
Arterienerkrankung 1239e, siehe auch unter Atheromatose, Coronararterien und Throm[]bose
– und Endothel 548f
– obliterierende und Antikoagulantienbehan[d]lung 1158f
Arterienthrombose bei Hyperadrenalismus 477[…]
Arterienverschlußlokalisation 1162d
Arteriitis
– und Cholesterinämie, Proteinämie 413f
– intraarterielle Behandlung mit Heparin 1154[…]
– und Vaccineschock 877f
Arteriographie der untern Extremitäten 630d
Arteriokinematographie 1162d
Arteriosklerose siehe auch Hypertonie und Atherosklerose
Arteriosclerosis obliterans, Phenylindandiontherapie 1113e
arteriosklerotische Gangrän und Antikoagulantien 1194e
Atheromatose
– Behandlung mit Kombination Heparin-Lipocaic 1141f
– experimentelle, und Tromexan 1146f
Atherosklerose
– Behandlung mit Heparin 1072e 1135e 1140d 1239e
– und Cholesterin, Heparineinfluss 1080f 1135d 1140d
– und Serumlipoproteine 1053e 1115e
Athrombon siehe Thrombose (Prophylaxe)

B

Benetzbarkeit und Gerinnung 68e 157d
Blut
– Gelatinisierungsphase 216e
– Untersuchung der Hämodynamik 377e
Blutdruck und Thromboseneigung *502e*
Bluteiweißbild und Thromboseentstehung 464d 615f
Bluteiweißveränderungen
– nach Narkose und Operation 495d
Blutgerinnung siehe Gerinnung
Blutplättchen siehe Thrombocyten
Blutsalzgerinnungstest 216e
Blutsalzgerinnungszeit und Prothrombinzeit nach Cumarinmedikation 218e
Blutsenkungsgeschwindigkeit und Thrombose 501e
Blutstillung siehe Hämostase
Blutung siehe auch die einzelnen Antikoagulantien und Thrombose (Prophylaxe und Therapie)
– fördernde Faktoren 839f
– und Thrombocyten 86d
– bei Thrombose 454e
Blutungszeit

Ratten 422e
– und Thrombocytenwirkung 83d
Butazolidin, Behandlung mit B. 656d 659d

C

Carcinom, siehe Karzinom
Chemie, chemische Struktur der Cumarinderivate und ihre hypoprothrombinämische Aktivität 181e 197f 221e 229d 244d
Cholesterin
– Einfluß des Tromexan 1146f
– Einfluß des Heparins 1080f 1141f
Christmas-Faktor und -Krankheit siehe Gerinnungsfaktor IX
Chymotrypsinwirkung bei Thrombophlebitis migrans mit Pancreasläsionen 489e
Co Faktor, plasmatischer, des Heparins 306f
Compound 48/80, Aktivierung *des Profibrinolysins* 425e
Compound 63, Antagonismus des Vitamin K 355e
Convertin 46e 48e 69e
– Anticonvertin 47e
Coronararterien
– Angina pectoris
– *1e*
–
–
–

Coronararterien
– Myokardinfarkt
– – Behandlung mit Antikoagulantien 690e, 707e 1108e 1232e
– – mit Dicumarinen 443d 743f 1085e 1090e 1095e 1098f 1102e
– – mit Heparin 55d 732d 1099f 1102e 1117f 1233e
– – und *subintimale Hämorrhagie 1108e*
– – und Phenylindandion 1098f 1112e
– – Winterschlaf und Antikoagulantienbehandlung 1117f
– Thrombose und Antikoagulantien 55d 1095e *1098f*
Cumachlor 235d
Cumarinderivate siehe auch die verschiedenen Präparate und Antikoagulantien
– Abbauprodukt im Urin 239e
– Aktivität und Strukturformel *181e 197f* 221e 229d 244d
– und Anacidität des Magens 264f
– Antagonismus der Antibiotica 191e 511d 1088e
– Antagonismus der Salicylate 191e 358e
– *antibakterielle Wirkung 271e*
– Ausscheidungsgeschwindigkeit und Blutkonzentration 232d 235d
– Auswahl des Präparates 686e 1234e
– Biotransformation 182e
– Blutkonzentration 235d
– Blutungszwischenfälle 708e 836f 948d 1092e 1105e
– Dosierung 186e *213e 218e* 257d 259e 259f 262f *267d 595f 605f* 735d 739d *743f* 841d *1099f*
– G 23350 siehe G 23350
– Vergleich zwischen G 23350 und Marcoumar 264f 698e
– *gastro-intestinale Resorption 264f* 1235e
– und Gerinnungsfaktoren 115d 199e 776e
– Identifizierung mit Papierchromatographie, Ultraviolettspektrum und Iontophorese 239e
– Kontrolle siehe Kontrolle
– *Pharmakologie 181e 212e 221e 223e 227e 238e* 739d 775e siehe auch Inhaltsverzeichnis
– post partum 275d 726d 935f
– und Thrombelastogramm 595f 605f
– *und Toxizität 222e 229d 233d 235d 245d 250d* 266d 778e 843d
– Untersuchung der verschiedenen Präparate 212e
– und Vitamin K_1, *Antagonismus 255d* 257d 263f 341d 350e 355e 689f 844d
– und Vitamin P 360f 844d 948d
– Wirkung
– – auf Faktor VII 199e 443d 776e
– – auf Proteinfraktionen 410f
– – auf Prothrombin 182e 186e 189e 218e 264f 267d 269d 739d 775e
– – auf Prothrombin und Proconvertin 264f

Cumarinderivate, Wirkung 181e 775e
– auf Prothrombin und Blutsalzgerinnungszeit 218e
– auf Thromboplastinbildung 193e 776e
Cumopyrantherapie bei ambulanten Patienten 747e
Cyclocumarol 248d

D

Dextransulfat, Dosierung 312d
Diabetische Gangrän und Antikoagulantien 1194e
Diathese, hämorrhagische siehe Koagulopathie
Dicuman, Thromboseprophylaxe mit D. 948d
Dicumarine siehe auch Cumarine
– Abbau 856d
– und Ac-Globulin 739d
– Einleitung der Antikoagulantientherapie 739d
– und Prothrombin 739d
– Vasoaktivität 854d
Dicumarin-Sofort-Antidot 844d 845d
Dicumarol siehe auch Cumarine
– Antagonismus von Vitamin K_1 und K_4 356e
– Biotransformation 182e
– und Blutung 836f 948d 1092e
– und Blutung und nachfolgende Embolie 967d
– Empfindlichkeit
– – unter Antibioticatherapie 1088e
– – bei gastrointestinalen Entzundungen 1088e
– – bei Lebererkrankungen 1088e
– und Gefäßwand bei experimenteller Thrombose 544f
– und Gerinnung 115d 1086e
– und Haarausfall 860d
– und Hypersensibilität bei kardialer Dekompensation 485d
– und Myotoxin-Thrombokinase-Test 370d
– und Prothrombin 182e 186e 218e 341d 737d
– und Prothrombinzeit und Blutsalzgerinnungszeit 218e
– Stoffwechsel 181e 234d 856d
– Therapie und Prophylaxe siehe auch die verschiedenen Krankheiten
– – auf lange Sicht 743f 745e 1085e 1092e 1099f 1102e
– – und Menadionnatriumbisulfit 338e
– – bei Mitralklappenfehler 1092e
–
–
–
–
Dindevantherapie bei ambulanten Patienten 747e
Disulfid und Gerinnung 61e

E

Eisenmangel und Thrombose 467d
Eisentherapie bei Gefäßerkrankung 1205d
Elektrokardiogramm und Lungenembolie 67
Elektrophorese
– Papier-E. 1062f 1080f
– von Tiselius 1062f
Embolektomie, pulmonale 671f 676f
Embolie siehe auch Thrombose
– und Anämie 1040d
– und Altersstrukturwandel 1034d
– Altersverteilung 533d 542d 1034d 1040d
– nach Antikoagulantien 695d
– arterielle
– – Behandlung mit Pelentan (Tromexan) 1150f
– – und rheumatische Herzkrankheiten 704
1102e 1178e
– und Arteriosklerose 705e
– Behandlung, siehe auch Thrombose (Therapie)
– – mit Antikoagulantien 690e 703e 726d 978e
– – fibrinolytische 873f
– – operative 671f 676f
– – mit Panthesin und Hydergin 651d
– cerebrale, Antikoagulantientherapie 703e 1164f
– klinische Diagnose 535d
– und Elektrokardiogramm 672f
– Frequenz 977e 1038d 1042d 1044d
– Geschlechtsverteilung 532d 1029d
– und Grundleiden 536d 1039d
– und Herzkrankheiten 704e 1102e 1173e 1178e
– bei Hyperadrenalismus 475d
– kapillare 452e
– Letalität
– – in Chirurgie 963d 965d 1021d 1024d 1025d
– – in Geburtshilfe und Gynäkologie 500e 1021d 1024d 1025d 1044d
– – in innerer Medicin 1021d 1024d 1025d
– Morbidität
– – in Chirurgie 1024d 1049d
– – in Geburtshilfe und Gynäkologie 1007d 1017d 1020d 1024d 1038d
– – in innerer Medizin 1024d
– Mortalität 530d 531d 542d 954d 963d 1025d
– – und Altersablauf 533d 542d 1048d
– – nach Antikoagulantien 965d
– – in Chirurgie 1021d 1032d 1047d 1049d
– – in Geburtshilfe und Gynäkologie 908d 915d 1008d 1010d 1012d 1015d 1021d 1033d
– – in innerer Medizin 1021d
– und Nebennierenrindenhormone 421e
– Prophylaxe 662f
– – der todlichen Wirkung der E. 736d 969d
– und Prothrombingehalt 579f

Embolie
- bei Antikoagulantientherapie 690e 736d
- recidivierende
- - Antikoagulantientherapie bei ambulanten Patienten 745e 750e
- - bei Mitralstenose 1173e 1178e

[illegible]
- Zeitpunkt des Auftretens 534d 924d 1040d
Endocarditis lenta und Endothelphänomen 1187d
Endothelschädigung und Thrombosepathogenese 1151f
- und arterielle Thrombose 548f
- und venose Thrombose 553f
Exponentiator zur Berechnung der Gerinnungswerte 171d
Extra-Protein siehe Protein

F

Fibrin
- Bildung 46e 49e
- Ferment und Gerinnung 530d
Fibrinogen 115d
- Afibrinogenämie 113d
- im Altersablauf 464d
- intravasale Gerinnung 453e
- nach Operationen 911d
- und Schwangerschaft 123f
- bei Thrombose 435d
- und Thrombosebereitschaft 461f
Fibrinokinase 92e 96e
Fibrinolyse 92e 95e
- Aktivierung durch Gewebe 99d 102d
- Aktivität in der Schwangerschaft 121d
- im Altersablauf 464d
- Behandlung, fibrinolytische der Thrombose und Embolie 873f
- Bestimmung 441d
- - im Serum in vitro 108d
- *experimentelle 560d*
- Fermentsystem, fibrinolytisches 75e 97e
- Einfluß von Hormonen 134e 423e
- und Magnesiumsulfat 99d
- bei Marcoumartherapie 442d
- ante mortem und post mortem 99d
- und Pantheşintherapie 649d
- und Phosphatase 132e 545f
- und Prostatakarzinom 132e
- bei Schock 132e
- bei Thrombose 441d 423e
- venos-arterielle Differenz der F. 104d
Fibrinolysin 96e
- Hemmung durch Salicylsäure und andere Stoffe 110d 422e 424e
Fibrinolysin
- Hemmung durch Serum von normalen und mit Cortison behandelten Meerschweinchen 422e
- und Phosphatase 132e 545f
Fibrokinase 92e 96e
Fruchtwasser, Einfluß auf Gerinnung bei Thrombophilie 127d

G

G 23350 (Sintrom)
- Ausscheidung 235d
- Chemie 251d
- Dosierung 252d 257d 259f 259e 260e 262f 267d
- Einfluß auf einzelne Gerinnungsfaktoren 254d 257d 259f 261e 264f
- Kontrolle 259f 260e siehe auch Kontrolle
- und Proconvertin 264f
- Toxizität 251d
- - verglichen mit Tromexan und Phenylindandion 251d
Verteilung in den Organen 237d
- Verträglichkeit 268d
und Vitamin K_1 255d 257d 263f
Wirkung 235d 245d 253d
- - verglichen mit Dicumarol, Pyran, Marcoumar, Tromexan 258d 263f 266d
- Zwischenfälle 269d
Gangrän und Antikoagulantien 1192e
Gefäße u. Antikoagulantien siehe Vasoaktivität
Gefäßerkrankungen, Eisentherapie 1205d
Gefäßschäden
- durch Dicumarol 948d
- nach Marcoumartherapie 843d
- Rutintherapie 361f 844d 948d
Gefäßverschlußlokalisation 1162d
Gefäßwandveränderung
- im Altersablauf 465d
- und Antikoagulantienwirkung 543f
- und Thromboseentstehung 465d 528d 538d
- bei oberflächlicher Thrombose 555f
Gerinnung siehe auch Koagulopathie und Gerinnungsfähigkeit
- und Adrenalinwirkung 470e
- und Antikoagulantien siehe einzelne Substanzen
- Einfluß der Atmung 54d
- und Benetzbarkeit 68e 157d
- Blutgelatinierungsphase 216e
- und celluläre Elemente 453e
- und Cortisontherapie 421e 478d
- Dicumarol- und Phenylindandionwirkung 1086e
- Bedeutung des Fibrinogens und der cellulären Elemente 453e

Gerinnung
- Follikelflussigkeit, Wirkung 334f
- und Fruchtwasser bei Thrombophilie 127d
- Hesperidin, Wirkung 328e 699e
- und Hyperadrenalismus 477d
- und Inaktivierungsfähigkeit des Serums 128d
- und innere Erkrankung 116e 437d
- und kardiale Dekompensation 483d
- und kardiale Rekompensation 483d
- und Lebererkrankung 116e
- und Lipoide 1053e
- Einfluß des Meso-Inositol 331f
- Mechanismus 24e 31e 46e 52d 66e 112d 158d 452e 1192e
- - hormonale Einflusse 421e
- - und Nervensystem 471e
- und Narkose 59d 437d 495d
- Nebennierenhormone, Wirkung 421e
- und Operation 437d 911d
- und Pressorezeptorenwirkung 58d 145d
- und Schwangerschaft 120d 123f
- Steuerung der G. postoperativ 523d
- und Sympathikolyse 496d
- Theorie, klassische 24e 52d
- und Thrombose siehe unter Thrombose der Venen (Gerinnung)
- und Thromboseneigung 461f
- und Winterschlaf 144d
Gerinnungsfahigkeit des Blutes
- und Heparintoleranztest 789f
- Index der G. 592f 1099f
- und vorzeitige Placentarlosung 123f
- und Thrombose 393f 579f 662f
Gerinnungsfaktoren
- Bestimmung siehe Methodik
- und cirrhose cardiaque 482d
- und Dicumarolwirkung 115d
- bei Elektroschocktherapie 145d
- Faktor I siehe Fibrinogen
- Faktor II siehe Prothrombin
- Faktor III siehe Thromboplastin
- Faktor IV = Calcium 52d
- Faktor V
- - bei kardialer Dekompensation 481d
- - bei Koagulopathien 113d
- - bei Narkose 59d
- - nach Operationen 910d
- - Proaccelerin 67e
- Faktor VI
- - Accelerin 71e 152f
- - Ac-Globulin
- - - Verhalten bei Dicumarintherapie 739d
- - - Vermehrung bei Thrombose 435d
- - bei Koagulopathien 113d
- - Prothrombinase 67e 72e
- Faktor VII 59d 114d 121d, 1222e
- - Bestimmung (Kinasezeit) 128d 804e
- - und Cumarine 199e 776e
Gerinnungsfaktoren
- *Faktor VII*
- - [illegible]
- - [illegible]
- - [illegible]
- - [illegible]
- - [illegible]
- - nach Operationen 910d
- - Proconvertin und G 23350 264f
- - in Schwangerschaft 121d
- Faktor VIII
- - antihamophiler F. A 67e
- - antihämophiles Globulin 113d
- - bei Koagulopathien 113d
- Faktor IX (=Christmas-Faktor)
- - antihämophiler F. B 67e
- - Christmas-Krankheit 37e 776e
- - bei Koagulopathien 113d
- - bei *Leberstauung 486d*
- Faktor X
- - bei Koagulopathien 113d
- *Geschichte 23e 65e*
- und lokale Gewebsverletzungen 428e
- Verhalten bei Koagulopathien 113d
- und orthostatischer Kollaps 142d
- und Kreislauf 54d 58d
- und Narkose 59d 437d
- bei Operationen 433d
- plasmatische 112d
- Plasmin 79e 82e
- Plasminogen 75e 79e 93e 96e
- von Rosenthal 486d
- Synonyma 53d 67e
- Threone 36e
- Verhalten bei Thrombose 433d
- und Trauma 428e
[illegible]
[illegible] 436d
Gerinnungskontrolle siehe auch Kontrolle und Methodik
- vor und nach Operationen 909d 919d
Gerinnungsschema 52d 112d 158d
Gerinnungsstorungen 116e
- bei Leberkrankheiten 116e
Gerinnungszeit
- bei Antibioticamedikation 507d
- im Altersablauf 463d
- Bestimmung siehe Methodik
- im Gesamtblut 780e
- und Largactilwirkung 471e
- prä- und postoperative Werte 495d
- nach Stypturonmedikation 88d
- Verkurzung durch CO_2 54d
- Verlängerung durch O_2 54d
Gesamtgerinnung nach Ebecke-Knuchel 911d
Geschlechtshormone und Fibrinolyse 134e 135e

H

Haarausfall nach Antikoagulantien siehe einzelne Antikoagulantien
Hämophilie 113d
Hämorrhagische Diathese siehe Koagulopathie
Hämostase
- Mechanismus des Stypturon 84d
- und Thrombocytenagglutination 83d
Heparin
- α 288e
- β 288e
- Abbau 856d
- und Adrenalin 471e
- Aktivität und Protaminsulfateffekt 358e
- Antagonismus zum sympathischen Nervensystem 471e
- Antithrombin 482d
- - Wirkung 303f
- Ausscheidung 285e 737d
- - metachromatische Aktivität des Urins 285e 289e
- Blutgehalt 282e 759e
- Charakteristica in der Papierchromatographie 289e
- Erscheinungsform im Gewebe 287e
- und Gefäßwand 544f
- und Heparinase 286e
- Inaktivierung durch ACTH 367d
- Isolierung 293e
- Kumulation der Wirkung 738d 758e
- Löslichkeit 289e
- und Myotoxin-Thrombokinase Test 370d
- natives, Physiologie 287e
- Physiologie 281e
- und Plasmathromboplastin 308f
- Sekretion 293e
- Therapie
- - und allergische Reaktionen 757d 846d 847f 857d
- - allgemeine Bemerkungen 684e
- - und Antibioticamedikation 858d
- - arterielle Thrombose 1153f
- - der Atherosklerose 1072e 1135d 1140d 1239e
- - und Blutungsneigung 724e
- - Dosierung 722e 736d
- - - intramuskulär 756d 760e
- - - lokal 763d 767d 770d
- - - - unter die Achillessehne 770d
- - - - mit automatischer Spritze 771d
- - - - intraarteriell 763d 767d 770d 1153f
- - - - intravenös 759e 763d 767d 770d
- - - - transpongiös 763d 767d 770d
- - und cerebrale Gefäßschädigung 709e
- - Ephedrinzugabe 758e
- - und Haarausfall 858d 860d 1123d
Heparin
- Therapie
- - und hämorrhagische Zwischenfälle 724e 727d 836f 846d 1123d
- - der Hypertonie 1072e 1079d 1121d 1125d 1130d
- - - Dosierung 1121d
- - - Erfolge 1122d 1125d
- - Indikationen 731d
- - Heparinintoleranz, Schutzmaßnahmen 852f
- - Kontrolle siehe Kontrolle
- - Nebenwirkungen 757d 846d 857d 1123d
- - und Nervensystem 471e
- - und Plättchenembolie 453e
- - Prinzipien 721e
- - und Protaminsulfat 303f 358e
- - und Retraktionsvalenz (Fonio) 809d
- - und Recidiv des thrombotischen Prozesses 723e
- - in der Schwangerschaft 726d
- - und Spätfolgen 978e
- - subcutan 758e
- - therapeutische Breite 684e
- - und Thrombelastographie 595f 605f 800d 810d
- - der Thromboembolie 723e 731d 735d
- der Wochenbett-Thrombose 932f
- und Wundheilung 857d
- - der Zentralvenenthrombose 1167d
- und Thrombusbild 810d
- Toleranztest 152f 578f 780e 783f 793f 1224e
- - und Antibiotica 507d
- - und Antikoagulantienbehandlung 791f
- - Auswertung der Ergebnisse 794f
- - Gerinnungsfähigkeit 789f
- - Einfluß der Gerinnungsfaktoren 784f
- - Operation 911d
- - Prothrombin und Gerinnungszeit 842d
- - und Thrombose 436d 615f 901d
- - in vitro 152f 436d 784f 793f
- - in vivo 436d 615f 783f
- - mit Vollblut 507d 578f
- Unverträglichkeit 847f
- Vasoaktivität 315d 855d
- Verteilung in den Geweben 291e
- Wirkungsdauer nach der Injektion 281e
- Wirkung
- - auf Lipoide 1062f 1141f
- - auf das lipolytische Enzymsystem 1057e
- - auf Lipoproteine 1053e 1066e
- - auf thromboplastische Proteine 410f 1071e
Heparin Vitrum siehe Heparin
Heparinisierung, isolierte 765d
Heparinoide
- und Allergie 857d
- und Antibioticamedikation 858d
- Bewertungsmethoden 311d

Gerinnung
– Follikelflussigkeit, Wirkung 334f
– und Fruchtwasser bei Thrombophilie 127d
– Hesperidin, Wirkung 328e 699e
– und Hyperadrenalismus 477d
– und Inaktivierungsfahigkeit des Serums 128d
– und innere Erkrankung 116e 437d
– und kardiale Dekompensation 483d
– und kardiale Rekompensation 483d
– und Lebererkrankung 116e
– *und Lipoide 1053e*
– Einfluß des Meso-Inositol 331f
– Mechanismus 24e 31e 46e 52d 66e 112d 158d 452e 1192e
– – hormonale Einflusse 421e
– – und Nervensystem 471e
– und Narkose 59d 437d 495d
– Nebennierenhormone, Wirkung 421e
– *und Operation 437d 911d*
– und Pressorezeptorenwirkung 58d 145d
–
–
–
– Theorie, klassische 24e 52d
– und Thrombose siehe unter Thrombose der Venen (Gerinnung)
– und Thromboseneigung 461f
– und Winterschlaf 144d
Gerinnungsfähigkeit des Blutes
– *und Heparintoleranztest 789f*
– Index der G 592f 1099f
– und vorzeitige Placentarlosung 123f
– und Thrombose 393f 579f 662f
Gerinnungsfaktoren
– Bestimmung siehe Methodik
– und cirrhose cardiaque 482d
– und Dicumarolwirkung 115d
– bei Elektroschocktherapie 145d
– Faktor I siehe Fibrinogen
– Faktor II siehe Prothrombin
– Faktor III siehe Thromboplastin
– Faktor IV = Calcium 52d
– Faktor V
– –
– –
– –
– – nach Operationen 910d
– – Proaccelerin 67e
– Faktor VI
– – Accelerin 71e 152f
– – Ac-Globulin
– – – Verhalten bei Dicumarintherapie 739d
– – – Vermehrung bei Thrombose 435d
– – bei Koagulopathien 113d
– – Prothrombinase 67e 72e
– Fa
– –
– –
Gerinnungsfaktoren
– Faktor VII
– – bei kardialer Dekompensation 481e
– – *bei Koagulopathien 113d*
– – Mangel bei Leberkrankheiten 117e
– – bei Marcoumartherapie 443d
– – bei Narkose 59d
– – *nach Operationen 910d*
– – Proconvertin und G 23350 264f
– – in Schwangerschaft 121d
– Faktor VIII
– – *antihamophiler F. A 67e*
– – antihämophiles Globulin 113d
– – bei Koagulopathien 113d
– Faktor IX (=Christmas-Faktor)
– – *antihämophiler F. B 67e*
– – *Christmas-Krankheit 37e 776e*
– – bei Koagulopathien 113d
– – bei Leberstauung 486d
– Faktor X
– – bei Koagulopathien 113d
– Geschichte 23e 65e
– und lokale Gewebsverletzungen 428e
– Verhalten bei Koagulopathien 113d
– und orthostatischer Kollaps 142d
– und Kreislauf 54d 58d
– und Narkose 59d 437d
– bei Operationen 433d
– plasmatische 112d
– Plasmin 79e 82e
– Plasminogen 75e 79e 93e 96e
– von Rosenthal 486d
– Synonyma 53d 67e
– Threone 36e
– Verhalten bei Thrombose 433d
– und Trauma 428e

436d
Gerinnungskontrolle siehe auch Kontrolle und Methodik
– vor und nach Operationen 909d 919d
Gerinnungsschema 52d 112d 158d
Gerinnungsstorungen 116e
– bei Leberkrankheiten 116e
Gerinnungszeit
– bei Antibioticamedikation 507d
– *im Altersablauf 463d*
– Bestimmung siehe Methodik
– im Gesamtblut 780e
– und Largactilwirkung 471e
– *prä- und postoperative Werte 495d*
– nach Stypturonmedikation 88d
– Verkurzung durch CO_2 54d
– Verlängerung durch O_2 *54d*
Gesamtgerinnung nach Ebecke-Knuchel 911d
Geschlechtshormone und Fibrinolyse 134e 135e

Konglutination siehe Thrombocyten
Kontrolle der Antikoagulantienwirkung
- der Cumarinderivate
- - durch Ac-Globulin-Bestimmung 739d
- - *durch Faktor VII-Bestimmung* 199e 443d 776e 813d 1223e 1224e
- - durch Faktor X-Bestimmung 115d 1217e 1224e
- - Heparintoleranztest 507d 793f 842d 1099f
- - P-P-Methode 212e 339e 1087e 1222e
- - Prothrombinbestimmung 115d 151f 187e 189e 218e 225d 257d 259f 260e 262f 264f 266d 267d 685e 698e 739d 743f 746e 778e 803e 842d 906d 1087e 1099f 1216e
- - - Angabe des Prothrombinwertes in % der *Norm, als Index oder als Zeit* (Diskussion) 1219e
- - - mit Bed-side-Methode 1221e
- - - nach Fiechter modifiziert 822d
- - - mit Gift der Vipera Russellii 550f 1087e
- - - nach Marbet und Winterstein 842d
- - - nach Quick 576f 743f 791f 1216e
- - - mit der Szirmaischen Mikromethode 128d
- der Cumarinderivate
- - *durch Rekalzifizierungszeitbestimmung* 128d 906d
- - durch Spontangerinnungszeitbestimmung 292e 575f 842d
- - durch Thrombelastographie 595f 605f 800d
- - durch Thrombusbild 813d
- des Heparins
- - durch Antithrombinbestimmung 303f 482d
- - durch klinische Beobachtung 737d
- - durch Bestimmung der Heparinaktivität des Urins 737d
- - durch Gerinnungszeitbestimmung 128d 842d 1228e
- - durch Prothrombinbestimmung 1229e
- - durch Rekalzifizierungszeitbestimmung *151f 578f 791f*
- - durch Retraktionsbeurteilung 577f 1226e
- - durch Thrombelastographie 595f 605f 800d 810d 1224e 1228e
- - durch Thrombusbild 810d
- der Heparinoide
- - durch Rekalzifizierungszeitbestimmung 128d 906d
- - durch Thrombelastographie 811d
- - durch Thrombusbild 810d
- der Indandionderivate siehe auch Methoden fur Cumarine
- - durch PP-Methode 1087e
- - durch Prothrombinbestimmung 187e 218e 223e 1087e

Kontrolle
- der seltenen Erden
- - durch Prothrombinbestimmung 948d

L

Largactil und Gerinnungszeit 471e
- *und Prothrombinopenie 471e*
Leber
- Erkrankung und Dicumarinempfindlichkeit 1088e
- - und Gerinnungsstorungen 116e
- - und Gerinnungszeit 118e
- *Stauung und Gerinnungsfaktoren 481d 486d*
Letalität, siehe Embolie (Letalität)
Lipolytisches Fermentsystem 1057e
Lipoproteine
- und Atherosklerose 1053e 1115e
- und Coronararterienerkrankung *1072e 1115e*
- Dichte 1055e
- Einheit nach Svedberg 1055e
- und Gerinnungsprozeß 1053e
- und Heparinwirkung 1062f
- Wirkung der Heparin-Lipocaic-Kombination *auf Stoffwechsel der L. 1141f*
- und Herzkrankheiten 1072e 1115e
- Konzentration
- - Alterseinfluß 1058e
- - und Diabetes mellitus 1059e
- - *und essentielle Hyperlipämie 1059e*
- - Geschlechtseinfluß 1058e
- - und Myxodem 1059e
- - und nephrotisches Syndrom 1059e
- - und Xanthelasma 1059e
- - *und Xanthoma tendinosum 1059e*
- - - tuberosum 1059e
- Stoffwechsel 1053e
- - und Heparin 1053e 1066e
Liquemin siehe Heparin
Liquor folliculi, Wirkung auf Gerinnung 334f
Lokalanæsthetica
- und Thrombosebehandlung 644d
Lungenembolie siehe Embolie

M

Magnesiumsulfat und Fibrinolyse 99d
Marcoumar siehe auch Cumarine
- *Dosierung* 698e 843d 943d
- und G23350 264f
- Kapillartoxizität 843d 949d 953d
- Kontrolle siehe Kontrolle
- Wirkung auf die Leber 349d
- in Muttermilch 275d 928d
- Prophylaxe und Therapie 698e 814d 905d 921d 943d 955d
- und Prothrombinbildung 270d 347d 349d 944d

Heparinoide
- und Blutgerinnung 312d
- Dosierung 313d
- und Haarausfall 863d
- Kontrolle siehe Kontrolle
- und Myotoxin-Thrombokinase-Test 371d
- und Thrombelastographie 811d
- und Thrombinfibrinolyse 313 d
- und Thrombocytenadhäsivität 313d
- und Thrombusbild 811d
- Toxizität 863d
- Vasoaktivität 855d
Herz, Cor pulmonale bei Lungenembolie und Operationsindikation 671f
Herzgefäßkrankheiten siehe Coronararterien
Herzinsuffizienz
- und Ansprechbarkeit auf Dicumarine 1088e
- und Thromboseentstehung 481d
Herz
- kunstliches und Antikoagulantien 1185d
- Krankheit siehe auch Coronararterien
- - und Lipoproteine 1073e 1115e
- - rheumatische
- - - und arterielle Embolie 1178e
- - - mit embolischen Schuben 1102e
- - - mit thrombotischen Schuben 704e
- - und Thrombose 473e 500e 1098f
- Mitralstenose, Herzohramputation und mitrale Commissurotomie bei recidivierender Embolie 1173e 1178e
Hesperidin 699e
- phosphoryliertes, Wirkung
- - auf Gerinnung 328e
- - auf Gerinnungsfaktoren 699e
Hirudoid
- Einfluß auf die Gerinnung 953d
- Thromboembolieprophylaxe mit Hirudoid 952d
Histologie siehe auch pathologische Anatomie
- Endothelium bei Thrombose 548f 553f
- Gefäßwand und experimentelle Thrombose 543f 567e
- Morphologie der Thrombolyse 560d
- Thrombose in Arterienwandung 547e
Hormon
- Adrenalin
- - und Gerinnung 470e
- - und Heparinantagonismus 471e
- - nach Trauma und Operation 471e 472e

- adreno-sympathische Aktivität und Thrombose 470e 477d
- der Nebennierenrinde und Embolie 421e

Hormon
- Noradrenalin nach Trauma und Operat 471e 472e
- und Fibrinolysin-Antifibrinolysin-Reak 423e
- Sexualhormon und Fibrinolyse 134e 13
Hydergin
- Lungenemboliebehandlung 651d
- Thrombosebehandlung 645d 652d
Hyperadrenalismus und Thrombose 470e
Hypertonie
- Heparinbehandlung und Nebenwirkun 1072e 1079d 1121d 1125d 1130d

I

Indandion siehe auch Phenylindandion
- Antagonisten 351e
- antibakterielle Aktivität 271e
- Behandlung, Allgemeines 685e
- Medikamentenwahl 686e
- Pharmakologie 181e 225e
- und Prothrombinwert 223e
- Strukturformel 225e
- Vitamin K_1-Einfluß 689e
Indantrion 194f
Infektion, gastrointestinale und Dicumari empfindlichkeit 1088e

K

Kälteschäden und Antikoagulantien 1192e
- und Thrombocytopenie 430e
- und lokale Thrombose 428e
- Wirkung
- - auf antihämophilen Faktor im Plasma 4
- - auf Fibrinogenspiegel 429e
- - auf Prothrombin im Plasma 429e
- - auf Thrombocyten 430e
Kapillarfunktionstest 781e
Karzinom
- der Eingeweide und Thrombophlebitis migrans 487e
- der Prostata und Fibrinolyse 132e
Kinasezeit, Bestimmung 128d
Koagulation siehe Gerinnung
Koagulogramm 588d 912d

113d

Konakion siehe Vitamin K_1

P

Pankreasläsionen und Thrombophlebitis migrans, Wirkung von Trypsin und Chymotrypsin 489e
Panthesin
- Lungenembolieebehandlung 651d
- Thrombosebehandlung 644d
Parahämophilie 113d
Pathogenese siehe entsprechende Krankheiten
Pathologische Anatomie siehe Anatomie
Pathophysiologie der Thrombose 386f 391f 609f
Pelentan siehe Tromexan
Phasenkontrastmikroskopie des Blutes 168d
Phenylindandion (PID)
- Biotransformation 182e
- Blutsalzgerinnungszeit 218e
- und Gerinnung 1086e
- Prophylaxe der Thrombose 487d
- und Prothrombin und Plasmaconvertin 1086e
- Prothrombinzeit 218e
- Resistenz 1114e
- Strukturformel 194f
- Therapie siehe auch entsprechende Krankheiten
- - und Allergie 1114e
- - und Antibiotica 1088e
- - der Arteriosclerosis obliterans 1113e
- - und Blutungen 859d
- - und Prothrombin 187e
- - toxische Reaktionen 181e
- - und Thrombocytenagglutinationsemboli 453e
- - und Thromboplastinbildung 200e
- - und Vitamin K_1 und K_4 355e
Phlebektomie siehe Thrombose (chirurgische Behandlung)
Phlebitis siehe Thrombose
Phlebographie
- der Beckengefäße
- - durch das Os ischiadicum 619f 625f
- - durch den Trochanter 625d
- - *via Uterus 628f*
- bei Thrombosefolgen 985f 989f 1004d
- der untern Extremitäten 630d
- der Vena portae 636f

- und Protein und Heparinwirkung 1071e
- und Lipoproteine 1071e
Plättchen siehe Thrombocyten

Post partum
- und Antikoagulantien 275d 499e 726d 935f
- und Heparin 932f 1249d 1250d
- und Verhalten der Proteine 830f
- Thrombose 932f
Proaccelerin siehe Gerinnungsfaktor V
Proconvertin und G 23350 siehe Gerinnungsfaktor VII
Profibrin 529d
Profibrinolysin
- Aktivierung durch Compound 48/80 425e
- Bestimmung 441d
- bei Marcoumartherapie 442d
- und Thromboembolie 441d
Progressivantifibrinolysin 110d
Progressivantithrombin 110d
Prophylaxe siehe entsprechende Erkrankungen
Prostatakarzinom und Fibrinolyse 132e
Prostatektomie und Thromboembolieprophylaxe 966d
Protamin 362d 765d
- Schock 139d
Protaminsulfat
- Antitrypsinwirkung 365d
- und Heparin *303f 358e 410f*
- und Menstruationszyklus 334f
- und Rekalzifizierungszeit 364d
- und Thrombinzeit 363d
- und Thrombocid 309f
- und Thromboplastinzeit 362d
- Toxizität 140d
Protein(e)
- Alarmextraprotein und Thrombose 616f 831f
- nach Narkose und Operation 495d
- *plasmatische und Thrombophilie 461f*
- plasmatische und Thrombose 464d 615f
- Proteinfraktionen und Cumarine 410f
Prothrombin
- und Antibiotica 191e 507d
- und Antikoagulantien 186e 189e
- und Proconvertin 65e 213e 339e 1086e
- und Cumarin-, Antibiotica- und Salicylatmedikation 191e
- und Dicumarine 182e 187e 188e 739d
- *und G23350 264f*
- Hypoprothrombinämie
- - nach Alter, Geschlecht und Operationsart 581f
- - und chemische Struktur der Cumarine 181e 184e 193f
- - und Thrombose 579f
- Index nach *G 23350 257d 267d*
- Kontrolle siehe Kontrolle und Methodik
- Mangel
- - erzeugende Agentien und Plättchenthrombin 453e
- - und Largactil 471e
- - bei Leberkrankheiten 117e 118e

Marcoumar
– Therapie
– – und Antibiotica 511d
– – Blutungen 349d 843d 846d 906d 948d 950d 956d
– – und Haarausfall 906d
– – klinische Versuche 697e
– – und Menadionnatriumbisulfit 338e
– – und Profibrinolysin, Thrombininhibitor, Antithrombin 442d
– – in der Schwangerschaft 727d
– – und Stillen 275d 726d
– und Tromexantherapie 698e 739d
– Vergleich mit Dicumarol und Tromexan 698e 738d
– und Vitamin K_1 338e 346d 349d 356e 807e
Menadionnatriumbisulfit und Dicumaroltherapie 338e
– und Hypoprothrombinämie 689e
– und Marcoumartherapie 338e
Menstrualzyklus und Protaminsulfat 334f
Meso-Inositol
– Wirkung auf Gerinnung 331f
– in Verbindung mit Tromexan 331f
Methylnaphthochinon siehe Vitamin K
Methodik
– Bestimmung
– – des Accelerin 152f
– – des Antithrombin 441d
– – der Faktoren, einzeln 1224e
– – der Gerinnungsfaktoren
– – – mit dem Exponentiator 171d
– – – mittels Mikrodosierung 150f
– – – mit dem Taschenthermostat 168d
– – der Gerinnungszeit 128d
– – – mit Bergquist-Kammer 300e
– – – nach Lee-White 292e 842d
– – der Inaktivierungsfähigkeit d. Serums 128d
– – der Kinasezeit (Faktor VII) 128d
– – der potentiellen fibrinolytischen Aktivität 442d
– – der Prothrombinzeit 151f 1216e
– – – Bed-side-Methode 1221e
– – – nach Fiechter (modifiziert) 822d
– – – mit Gift der Vipera Russellii 580f
– – – nach Marbet-Winterstein 842d
– – – des Prothrombin-Proconvertin (= Faktor VII) nach Owren und Aas (P-P-Methode) 65e 213e 339e 1085e 1222e
– – – nach Quick 1216e
– – – Szirmaische Mikromethode 128d
– – der Rekalzifizierungszeit 128d
– – der Retraktion nach Fonio, modifiziert nach Mandel 577f 1226e
– – der Retraktionsvalenz 161d 809d
– – der Spontangerinnungszeit (Lee-White) 292e 842d
– – – modifiziert nach Mandel 575f
Methodik
– Bestimmung
– – des Thrombinabbaus nach Lenggenhager 436d 460f 1247d
– – des Thrombininhibitors 441d
– – der Thrombinzeit 128d
– – – mit Toluidinblau 128d
– Exponentiator zur Berechnung der Gerinnungsfaktoren 171d
– Gerinnungsindex nach Bancroft 436d
– Gesamtgerinnung nach Ebecke-Knuchel 911d
– Heparintoleranztest 911d
– – in vitro 436d
– – in vivo 298e 436d 842d 901d
– – mit Vollblut 289e 507d 911d
– kinematographische Darstellung des intravascularen Phänomens 377e
– Methode
– – BP (British Pharmacopoea) zur Heparinbestimmung 301e
– – von Charles and Scott (Heparinbestimmung) 293e
– – nach Hartert (Thrombelastographie) 590f 606d 780e 799d 810d
– – nach Howell 151f 576f
– – nach Lovibond (Messung der metachromatischen Aktivität) 285e
– – nach Monkhouse-Jaques (Heparinase) 283e
– – Myotoxin-Thrombokinase-Test 370d 374d
– – nach Studer-Winterstein (Erfassung des Gerinnungseintritts) 829d
– – – (quantitative Messung fibrinolytisch wirkender Agentien) 829d
– – nach Thivolle (Quick-Modifikation) 576f
– – USP XIV (Heparinbestimmung) 298e
Mitralcommissurotomie mit Herzohramputation wegen sekundärer Embolie 1173e 1178e
Mohelsky-Spritze 772d
Morbidität, siehe Embolie (Morbidität)
Mortalität, siehe auch Embolie (Mortalität)
– allgemeine 1029d
– in Chirurgie und innerer Medizin 1021d 1031d 1047d
– in Geburtshilfe 1010d 1015d 1023d 1033d 1044d
– in Gynäkologie 1012d 1015d 1023d 1044d
Myokardinfarkt siehe Coronararterien

N

Neodym siehe seltene Erden
Nervensystem
– und Gerinnung 471e
– und Heparintherapie 471e
Neugeborenes siehe Säugling
Noradrenalin siehe Hormon

Thrombin
- *und tödliche Dosis 50% (LD 50) 426e*
- Wirkung
- - *und Thrombosegenese 490d*
- - der Salicylderivate 358e
- - bei mit Enzympräparaten behandelten Tieren 425e
- - *bei mit Proteaseinhibitor behandelten Tieren 424e*
- - bei mit Salicylsäure behandelten Tieren 424e
- - bei mit Trypsin behandelten Tieren 425e
- - *bei mit Versene behandelten Tieren 426e*
Thromboeid
- und allergische Reaktion 857d
- Blutungen 906d
- Depot *1159f*
- Dosierung 313d
- und Haarausfall 860d 906d
- und Heparin 309f
- Kontrolle siehe Kontrolle der Heparinoide
- *Therapie der Thrombose 310f* 957d
- tödliche Embolie 922d
- Untersuchung in vitro 309f
- *Untersuchung in vivo 310f*
- *Vasoaktivität 315d*
- Wirkung auf Antithrombin 357e
- Wirkung auf die Retraktionszeit 357e
Thrombocyten
- Adhäsionskraft
- - und Heparinoidwirkung 313d
- im Altersablauf 464d
- Agglutination 91f
- - und Blutstillung 83d
- - und Thrombosegenese 490d
- Faktoren siehe auch Gerinnung
- - Einteilung 34e
- Konglutination
- - bei Stypturon 84d
- - bei Thrombinzufuhr 491d
- und Thrombose 394f 402f 434d 453e 490d *577f*
- und Trauma 430e
Thrombocytopenie und Retraktionsvalenz *162d*
Thrombodym 324d
- *Blutungen 950d*
- Therapie der Blutungen 948d
- und Haarausfall 860d
- Thromboemboliephrophylaxe 948d 955d
Thromboembolie siehe Embolie und Thrombose

[illegible]
- und Blutgase 109d
- Morphologie 560d
- Trypsineffekt 571e
Thrombophilie 392f 393f 395f 457d 463d 481d 495d 503d *590f 925d*
- bei Arzneimittelallergie 520d
- *und Blutdruck 502e*
- Fruchtwasser und Koagulation 127d
- und Gerinnung 461f
- und Gerinnungsindex nach Bancroft 436d
- bei *Hyperadrenalismus 475d*
- und Plasmaproteine 461f
- und Quick-Methode 460f
- und Stoffwechselstörungen des Organismus 459f
- und Thrombelastographie *590f 606d* 799d
- *Verlauf 459f*
Thrombophlebitis siehe Thrombose
Thromboplastin (= Thrombokinase)
- Artspezifität 822d
- Bildung 69d 113d
- - *und Antikoagulation 199e 776e*
- Einfluß auf die Gerinnung 55d 435d
- Herstellung 822d
- Individualspezifität 822d
- *und kardiale Dekompensation 482d*
- und Mesoinositol 332f
- plasmatisches T. und Heparin 308f
- und Protamin 362d
- *Stabilität 153e*
- und Thrombose 431e
- und Thromboseneigung 799d
- und Wirkung
- - *der Cumarine 199e 203e 776e*
- - des Naphthylhydroxycumarin 201e 203e
- - des Phenylindandion 200e 203e
Thrombose
- arterielle siehe auch Atheromatose und *Arteriosklerose 477d*
- - und Antihistaminica 1152f
- - und Antikoagulantien 1158f
- - in der Arterienwand 547e
- - *Arteriographie 630d 1162d*
- - der Carotiden 396e
- - cerebrale, Behandlung 703e 1164f
- - coronare siehe Coronararterien
- - und Endothel 548f
- - und Hyperadrenalismus 477d
- - intraarterielle Heparintherapie 1151f 1154f
- - *Lokalisation 630d 1162d*
- - *Pathogenese 1151f*
- - Pelentan(Tromexan)-Behandlung 1150f
- der Venen 446e 477e 487e 503d 537d 619f 625f 641f 668f 726d 768d 977e
- - *Achselvenen und lokale Heparinisierung 769d*
- - und Altersverteilung 463d 902d 1034d 1040d
- - *und Allergie 516d*
- - und Ac-Globulin 435d

Prothrombin
– Mangel
– – und Menadionbisulfit 689e
– – und Salicylderivate 191e 358e
– – vergleichende Studien über verschiedene Agentien 181e 184e 193f
– und Marcoumartherapie 740d
– nach Operationen 910d
– und Panthesintherapie 647d
– und Phenylindandion 187e 218e
– und Periduralanästhesie 496d
– Potential
– – und Altersablauf 463d
– – und Emboliетod 868d
– – und kardiale Dekompensation 481d
– – und kardiale Rekompensation 487d
– – und Thrombelastograph 810d
– – und Thrombusbild 810d
– und Röntgenbestrahlung 1200d
– und Rutin 361f
– Test und Thrombophilie 460f
– und Thrombose 435d
– und Trauma 429e
– und Tromexantherapie 187e 190e 218e 267d 740d
– und Vitamin K_1 269d 338e 689e
– und Warfarin 208e 210e 211e
Prothrombinzeit siehe Kontrolle der Coumarine

R

Rekalzifizierungszeit 128d
– und Benetzbarkeit 158d
– und Periduralanästhesie 496d
– und Protamin 364d
– und Venostasinmedikation 899d
Retraktion siehe Methodik
Rodenticid 235d 244d
– Test 245d
Röntgenbestrahlung
– und Prothrombinspiegel 1200d
– und Thrombocytenagglutination 453e
Röntgenkater und Tromexanbehandlung 1201d
Rosenthal-Faktor bei Stauungsleber 486d
Roßkastanienextrakt, Thromboseprophylaxe 899d 904d
Rutin siehe Vitamin P

S

Säugling und Antikoagulantienbehandlung der Mutter 275d, 726d 935f
Schock, Vaccine-S.
– – und Arteriitis 877f
– – und Thrombose 874f
Schwangerschaft
– und Gerinnung 120d 123f
– und Heparintherapie 726d
– und Marcoumartherapie 727d
– Thromboseprophylaxe 895d
Seltene Erden siehe auch die einzelnen Präparate
– Anticoagulanswirksamkeit 319d 327d
– und Haarausfall 860d
– und Blutung 950d
– Kontrolle siehe Kontrolle
– und Prophylaxe der Thrombose 948d 955d
– Toxizität 323d 327d
Silikonglas und Blutgerinnung 158d
Sintrom siehe G 23350
Sklerosierungsbehandlung siehe Varicen
Sotradecol 898d
Spätfolgen siehe unter Thrombose
Stillen siehe post partum
Stress
– und Blutungszeit 422e
– und Gerinnung 367d
– und Thrombose 421e
Svedberg-Einheit 1055e siehe auch Lipoproteine
Synonyma der Gerinnungsfaktoren 53d 67e

T

Tachostyptan 822d
Test, Heparintoleranztest siehe Heparin
Threon 36e

– und Heparin 810d
– und Heparinoide 811d
– und Lungenembolie 601f
– und Marcoumar 814d
– und Prothrombinpotential 810d
– und Thrombophilie 590f
– und Thrombose 436d 597f 606d 709d
– und Thrombusbild 810d
– Verhalten nach Operationen 911d 600f
Thrombin
– Abbaureaktion nach Lenggenhager, Bestimmung bei Thrombose 436d 460f 1247d
– Bildung 71e
– Biothrombin 40e
– Fibrinolyse und Heparinoidwirkung 313d
– Inaktivierung 493d
– Inhibitor
– – Bestimmung 441d
– – bei kardialer Dekompensation 482d
– – bei Operationen 911d
– – bei Periduralanästhesie 496d
– – bei Thrombose 441d
– – und Venostasinmedikation 899d
– Plasmazeit 128d
– und Protamin 363d

Thrombose
- der Venen
- - Prophylaxe
- - - mit Kompressionsverbänden 889f 896
- - - mit Phenylindandion 487d
- - - nach Prostatektomie 966d
- - - Prothrombin 435d 579f
- - - mit Roßkastanienextrakten 899d 904d
- - - in der Schwangerschaft 895d
- - - mit Thrombodym 325d 327d 948d 954d
- - - Blutungen 906d
- - - in Thoraxchirurgie 959e
- - - und *Thrombelastographie 436d 799d*
- - - und Thrombinabbaureaktionsbestimmung 436d
- - - und Ultraviolettbestrahlung 885f
- - - durch Varicenverodung 896d
- - - mit Venostasin 899d 904d
- - - Zeitpunkt des Einsetzens 922d 925d 955d 1249d
- - und Proteinämie 410f 413f 464d 615f 831f
- - Schutz bei Herzinsuffizienz 487d
- - Spätfolgen 388f 665f 724e 971e 976e 984f 1003d
- - - Behandlung, chirurgische *664f 668f* 988f 999e
- - - Behandlung des 2 Stadiums 981e
- - - Beurteilung 984f
- - - und Radiojodresorption 1004d
- - - Therapie 1003d 1006d
- - - Verhutung 724e
- - und Stress 421e
- - Symptome 387f 433d 597f 608f 614f 800d 813f 884f 911d
- - Therapie
- - - mit Antihistaminica 646d 1152f
- - - mit Antikoagulantien bei ambulanten Patienten 745e
- - - mit Antikoagulantien, Kontrolle siehe Kontrolle
- - - - mit Cumarinen 216e 257d 265d 499e 685e 698e 726d 731d 735d 739d 743f 778e 841d 846d 905d 1099f 1102e
- - - - - Blutung 733d 836f 843d 846d 906d 950d 1092e
- - - - mit Heparin 216e 404f 499e 617f 684e 723e 726d 731d 756d 763d 767d 770d 795d 846d 858d 860d 932f 957d 978e 1255d
- - - - - und allergische Reaktion 846d 847f
- - - - - und Blutung 733d 836f 846d 1123d
- - - - - und Haarausfall 858d 860d
- - - - - Technik 1256d
- - - - mit Heparinoiden 310f 858d 860d 905d
- - - - mit Phenylindandion 216e 617f 859d

Thrombose
- der Venen
- - Therapie
- - - mit Butazolidin 656d 659d
- - - chirurgische 642f 661f 668f 677e
- - - fibrinolytische 138d 410f 489e 873f 1159f 1171e
- - - mit Ganglioplegica 644d
- - - mit Kompressionsverbänden 641f 657d 659d 889f
- - - konservative 736d 978e 1256d
- - - mit Panthesin 644d
- - - mit Procain 644d
- - - *bei Recidiven 1102e*
- - - durch Sympathicusblockade 893f
- - - und Thrombelastogramm bei Antikoagulantien 595f 605f
- - - mit Thrombodym 325d 327d 948d 957d
- - - mit Trypsin 489e 1171e
- - und Thrombininhibitor 441d
- - und Thrombocyten 394f 402f 434d 577f
- - und Thrombokinase 435d
- - Thrombose-Team 1254d
- - Ursachen siehe Thrombosepathogenese
- - Vaccineschock 874f
- - der Vena portae 636f
- - und Venenspasmus 387f
- - Verlauf 387f 537d
- - Zentralvenen 1167d 1171e
Thrombostop 811d
Thrombovetren 315d
Thrombus
- Bild, Genese 492d
- - und Prothrombinpotential 814d
- - und Thrombelastographie 810d
- Bildung des Abscheidungsthrombus 83d 527d
- - und Blutung 454e
- - in vivo 377e 385e
- Lokalisation 527d
- Lyse 544f
- Mobilisation 539d
- Morphologie 560d
- Organisation 539d
- - experimentelle Studien 565e
- - rontgenologische Studien 565e
- Rekanalisation 539d 565e
- - Wirkung
- - - des ACTH 568e
- - - der Antikoagulantien 567e
- - - des Trypsin 571e
- weißer 392f
Tomorin 245d
- und Prothrombinbildung 270d
Trauma
- und Antikoagulantien 1192e
- ortliches, und Gerinnungsfaktoren 428e

Thrombose
– der Venen
– – und Anämie 467d 501e 1040d
– – und Anatomie, pathologische 475d 487e 527d 560d
– – des Anorectaltraktes 677e
– – [illegible]
– – [illegible]
– – [illegible]
– – und Arterienfunktion 618f
– – und Arteriosklerose 705e
– – Auftreten nach Geburten und Operationen 918d 1040d
– – [illegible] 9d
– – [illegible]
– – [illegible]
– – und biochemische Faktoren 488e
– – und bioelektrische Phänomene 415e
– – und Blutdruck 502e
– – in Blutgefäßen 565e
– – in Blutkapillaren 452e
– – und Blutsenkungsgeschwindigkeit 501e
– – und Blutzirkulation 403f
– – cerebrale siehe Thrombose, arterielle
– – und Cholesterinämie 413f
– – und Chymotrypsin und Trypsin 489e
– – Diagnose siehe Symptome
– – – mit Phlebographie 619f 625f 625d 628f 360d 636f
– – – hämatologische 575f
– – – Koagulogrammuntersuchungen 588d
– – – mit dem Thrombelastographen 606d 918d
– – – Verschlußlokalisation der Arterien *1162d*
– – Dienst 750e 1154d
– – Disposition siehe Thrombophilie
– – Eisenmangel 467d
– – und Embolie siehe Embolie
– – Endothel *553f*
– – Entlassungstag nach Thrombosen 920d
– – Etappenthrombose 537d
– – experimentelle 331f 543f 561d
– – – und Gefäßwand unter Antikoagulantien 543f
– – – und Proteine unter Antikoagulantien 410f
– – und Fibrinogenspiegel 435d
– – und Fibrinolyse 421e 441d
– – Folgen siehe Spätfolgen
– – Frequenz siehe Thrombosehäufigkeit
– – Frühaufstehen siehe unter Thromboseprophylaxe
– – Gefährdung siehe Thrombophilie
– – Gefäßveränderungen 463d 528d 543f 555f 565e
– – Gerinnungsveränderungen 393f 433d 441d 579f 662f 800d 911d

Thrombose
– der Venen
– – Häufigkeit siehe auch Embolie (Letalität, Morbidität und Mortalität)
– – – und Ernährung 1047d
– – – nach internmedizinischen Krankheiten 1026d
– – – nach Operationen und Geburten 499e 612f 690e 883f 925d 927d 931f 954d 977e 1026d 1042d
– – – *in Schweden 971e*
– – – nach Prophylaxe mit und ohne Antikoagulantien 951d 959e
– – – *nach ungezielter Prophylaxe 904d 927d*
– – – nach Radiumbehandlung 1042d
– – und Heparintoleranztest 436d 615f siehe auch Heparin
– – und Icterus 868d
– – und Infektion 488e 501e 529d 540d
– – und kardiale Dekompensation 473e 481d *500e*
– – und Karzinom innerer Organe 487e
– – Lokalisation 536d 630d 1040d 1162d
– – migrans 446e 487e
– – und Nebennierenrinde 421e
– – oberflächliche 641f 668f
– – – und Endothel 555f
– – und Operation 499e 611f 690e 937f
– – und Opsonisation 401f
– – Pathogenese 387f 391f 401f 433d 459f 463d 467d 470e 475d 481d 490d 495d 499e 503d 516d 522d 527d 543d 543f 553f 579f 611f 665f 925d 931f 972e 977e 1040d 1042d 1151f, siehe auch Gerinnung und Thrombophilie
– – und Pathophysiologie 386f 391f 609f
– – und Patientenalter 1034d 1040d
– – und Profibrinolysin 441d
– – Prophylaxe 92e 905d 963d 979e 1045d 1246d
– – – mit Athrombon 487d
– – – Bettgymnastik 905d 931f 1252d
– – – mit Cumarinen 842d 905d 919d 922d 937f 943d 948d 954d 955d 966d 1050d 1246d
– – – mit Depot-Thromboeid 905d 966d
– – – – Blutungen 906d
– – – – *Haarausfall 906d*
– – – Diät 885f 1253d
– – – Frühaufstehen 499e 889f 896d 905d 926d 1041d
– – – und Gerinnung 909d
– – – *mit hämodynamischen Maßnahmen* 905d
– – – mit Heparin 493d 756d 919d 932f 934d
– – – mit Heparinoiden 905d 954d 966d
– – – mit Hirudoid 952d
– – – Hochlagerung des Bett-Endes 905d
– – – Indikation 919d 1250d

Index alphabétique

d = travail en allemand f = travail en français e = travail en anglais

A

accelérine voir coagulation, facteur VI
Ac-globuline voir coagulation, facteur VI
ACTH voir hormone, adrénocorticotrope
activité adréno-sympathique et thrombose 470e
adrénaline voir hormone
afibrinogénémie 113d
air-block-technique dans le traitement de varices 898d
allaitement voir post-partum
allergie
– et antithrombine 517d
– et héparine 757d 846d 847f 857d
– et phényl indane-dione 1113e
– et thrombocide 857d
– et thrombose artérielle 1152f
– et thrombose veineuse 516d
ambulation immédiate voir thrombose, prophylaxie, lever précoce
anatomie pathologique 475d 487e 527d 547e 561d, voir aussi histologie
angina pectoris voir artères coronaires
angiographie
– cérébrale 396e
– des extrémités 630d
antagonistes des anticoagulants voir sous les différentes substances et anticoagulants correspondants
antibiotiques, action
– sur la sensibilité aux coumarines 191e 511d 1088e
– sur le temps de coagulation spontanée 507d
– sur le test de tolérance à l'héparine 507d
– sur la formation de thromboplastine 505e
anticoagulants voir aussi les différents anticoagulants, préparations et affections
– accidents hémorragiques voir anticoagulants correspondants et affections traitées
– antagonistes aux a. voir anticoagulants et antagonistes correspondants
– choix des 686e 695e
– classification des a. et emploi clinique 695e

[illegible]
– prophylaxie aux a. voir thrombose (prophylaxie)
– résistance aux 1114e
– traitement aux a. voir sous les affections et les préparations correspondantes
– – expériences particulières 713e
– vue d'ensemble 683e 694e 736d
anticonvertine 47e
antifibrinolysine progressive 110d
antihistaminiques et préthrombose artérielle 1152f
antithrombine
– et décompensation cardiaque 482d
– determination 441d 911d
– après opération 911d
– pouvoir antithrombinique de l'héparine 303f
– progressive 110d
– et réaction allergique 516d
– et thrombose 436d 441d
– et traitement voir anticoagulants et autres préparations
artères voir aussi sous thrombose et embolie
artères coronaires
– angina pectoris
– – traitement aux dicoumarines 731d 1091e
– – traitement à l'héparine 731d
– – traitement à la phényl-indane-dione 1112e
– infarctus du myocarde
– – hibernation et traitement anticoagulant 1117f 1233e
– – traitement aux anticoagulants 690e 707e 1108e 1232e
– – – et hémorragie sous-intimale 1108e
– – et traitement aux coumarines 443d 743f 1085e 1090e 1095e 1098f 1102e
– – et traitement à l'héparine 55d 732d 1099f 1102e 1117f 1233e
– – et traitement à la phényl-indane-dione 1098f 1112e
– maladies des a.c. 1072e 1115e
– – thrombose coronarienne et médication anticoagulante 55d 1095e 1098f 1239e
– oblitération, localisation 1162d
artériocinématographie 1162d
arteriographie des extrémités 630d
arteriopathie
– et endothèle 548f
– *oblitérante et traitement anticoagulant 1158f*
artériosclérose voir aussi athérosclérose et hypertension
– et gangrène et anticoagulants 1194e
– et héparine 1072e
– et phényl-indane-dione 1113e
– et thrombose 705e
artérite
– et choc vaccinique 877f
– et cholestérolémie, protéinémie 413f
– traitement héparinique par voie intra-artérielle 1154f
athéromatose
– expérimentale et tromexan 1146f

Trauma
- örtliches
- - und Plasmathrombin und Gerinnungsfaktoren bei Tieren 429e
- - und Thrombose 428e
- - Wirkung auf Thrombocyten 430e
Treburon 863d
Tromexan siehe auch Coumarine
- Antikoagulanswirkung 229d
- und experimentelle Atheromatose 1146f
- Biotransformation 182e
- Blutkonzentration nach oraler Medikation 234d
- und Encephalomalacie 1165f
- Hypersensibilität bei kardialer Dekompensation 1088e
- und Meso-Inositol 331f
- Prophylaxe 905d 937f
- und Prothrombinindex 187e 267d
- und Prothrombinzeit und Blutsalzgerinnungszeit 218e
- Säure 233d
- Stoffwechsel 183e 238e
- - Produkte, Identifikation 239e
- - Produkte im Urin 239e
- Therapie 731d 739d 746e 860d 906d
- - Blutung 906d 1105e
- - Haarausfall 860d 906d
- - und Plättchenagglutinationsthrombi 453e
- Übergang in die Muttermilch 275d
- Vergleich mit Dicumarol und Marcoumar 698e 738d 739d
- und Vitamin K_1 231d 255d 346d 355e
- Wirkung auf Thromboplastinbildung 203e
Trypsin
- Behandlung
- - Gegenindikationen 1172e
- - der Zentralvenenthrombose 1171e
- und Thrombin 425e
- Wirkung
- - bei Thrombophlebitis migrans mit Pankreasläsion 489e
- - auf Thrombusrekanalisation 571e

V

Varicen
- Verodung 895d 898d
- - Air-Block-Technik 898d
- - Indikation 895d

Vasoaktivität
- der Dicumarine 854d
- des Heparins 315d 854d
- der Heparinoide 855d
- des Thrombodym 325d
- des Thrombovetren 315d
Venostasin
- und Gerinnung 899d
Versene 426e
Vitamin K_1 115d
- Antagonismus gegenuber Cumarinen 231d 255d 257d 263f 338e 341d 346d 350e 355e 689e 807e 844d
- und Antibioticamedikation 650d
- Dosis, optimale 689e
- und Hypoprothrombinämie 338e 358e 689e 946d
- und Leber 341d
- und Phenylindandion 355e
- und Prothrombinbildung 115d 269d 844d
Vitamin P
- Antihyaluronidasewirkung auf Prothrombin und Kapillarbruchigkeit 361f
- und Antikoagulantien 360f
- Therapie und experimentelle Embolie 521d
- Therapie der Gefäßschäden nach Cumarinmedikation 361f 948d
Vorhofflimmern, Rhythmusnormalisation unter Schutz von Antikoagulantien 1181f

W

Warfarin 194f 205e 244d
- Merkmale 206e
- und Prothrombinbildung 208e
- Strukturformel 207e
- therapeutische Dosis 206e
Winterschlaf und Gerinnungsfaktoren 144d
- bei Myokardinfarkt und Antikoagulantientherapie 1117f
Wochenbett siehe post partum

Z

Zentralvenenthrombose der Retina
- Dicumarintherapie 1167d
- Heparintherapie 1167d
- Trypsintherapie 1171e

coagulation
- *facteurs de la c.*
- - et lésion tissulaire localisée 428e
- - et narcose 59d 437d
- - et opération 135d
- facteur plaquettaire 34e 67e
- - - et protéine et héparine 1071e
- - - et lipoproteine 1071e
- - plasmatiques 112d
- - *plasminogène 75e 79e 93e 96e*
- - proaccélérine 67e
- - de Rosenthal 486d
- - synonymes 53d 67e
- - et système végétatif 142d
- - *et traumatisme 429e*
- - thréone 36e
- - thromboplastique
- - - des lipides et des protéines 1071e
- - et thrombose 433d
- formation du gel 216e
- *et grossesse 120d 123f*
- et hespéridine 328e 699e
- et hibernation 144d
- et hormone adrénocorticotrope 421e 478d
- et hyperadrénalisme 477d
- intravasculaire 453e
- et capacité d'*inactivation du serum* 128d
- index de c. selon Bancroft lors de thrombose 436d
- inhibition par des protéines 136d
- et lipides 1053e
- *et liquide amniotique dans la thrombophilie* 127d
- action du liquide folliculaire sur la c 334f
- et maladie du foie 116e
- et maladies internes 116e 437d
- mécanisme de la c. 24e 31e 46e 52d 66e 112d 158d 452e *1192e*
- - et système nerveux 471e
- influence du méso-inositol sur la c 331f
- et mouillabilité 68e 157d
- et opération 437d 911d
- *et* action des presso-récepteurs *58d 145d*
- régulation *postopératoire de* la c 523d
- et respiration 54d
- schéma de la c 49e 52d 66e 112d 158d
- et silicone 158d
- et stress 367d
- et sympathicolyse 496d
- et système nerveux 471e
- temps de
- - selon l'âge 463d
- - influence des colloïdes sur le t 86d
- - *détermination voir sous méthode*
- - et gaz carbonique 54d
- - et largactil 471e
- - et maladie du foie 118e
- - et opération (avant et après) 495d

coagulation
- temps de
- - et oxygène 54d
- - dans sang total 780e
- - et thrombophilie 461f
- - après traitement aux antibiotiques 507d
- - *après traitement au stypturon 88d*
- et thrombose voir thrombose coagulabilité
- totale selon Ebecke-Knuchel 911d

coagulogramme 588d 911d

coagulopathie, manque des facteurs favorisant la coagulation *113d*
- *et détermination du temps de coagulation* 163d

cœur voir aussi artères coronaires
- amputation de l'oreillette et commissurotomie mitrale pour embolie récidivante 1173e 1178e
- *artificiel et anticoagulants 1183d*
- *maladies compliquées de thrombose et traitement* anticoagulant 473e 704e 1098f 1173e
- - et lipoprotéines 1073e 1115e
- - rhumatismales
- - - et embolie artérielle *1178e*
- - - *et embolie et traitement anticoagulant* 1102e
- - mitrale et dicumarol 1092e
- - et thrombose 473e 500e 704e 706e
- pulmonaire aigu par embolie pulmonaire et *indications opératoires 671f*
- *vice cardiaque et sensibilité au dicoumarol* 1088e

co-facteur plasmatique de l'héparine 306f

cold injury voir sous froid

commissurotomie mitrale et amputation de *l'oreillette* 1173e 1178e

compound 48/80, activation de la profibrinolysine 425e

compound 63, et vitamine K_1 355e

conglutination voir sous plaquettes sanguines

contrôle de l'action des anticoagulants
- *des coumarines et dérivés*
- - par détermination de Ac-globuline 739d
- - par détermination de la coagulation spontanée 292e 575f 842d
- - par détermination du facteur VII 199e 443d 776e 813d 1223e *1224e*
- - par détermination du facteur X 115d 1217e 1224e
- - par détermination de prothrombine proconvertine (méthode *PP*) *212e 339e 1087e* 1222e
- - par détermination de la prothrombine 115d 151f 187e 189e 218e 225d 257d 259f 260e 262f 264f 266d 267d 685e 698e 739d 743f 746e 778e 803e *842d* 906d *1087e 1099f* 1216e

athéromatose
– traitement par association héparine-lipocaïque 1141f
athérosclérose voir aussi artériosclérose
– et cholestérol, influence de l'héparine *1080f* 1135d 1140d
– et lipoprotéines sériques 1053e 1115e
– traitement à l'héparine 1072e 1135d *1140d* 1239e
athrombon voir thrombose, prophylaxie

B

butazolidine, traitement de la *thrombose 656d* 659d

C

cancer
– de la prostate et fibrinolyse 132e
– viscéral et thrombose migrante 487e
cardiopathie voir artères coronaires et cœur
cerveau voir sous *vaisseau*, accident vasculaire
cheveux, *chute*, voir sous les différents anticoagulants
chimie, structure chimique des dérivés du dicoumarol et action prothrombinopénique 181e 197f *221e 229d 244d*
choc
– par *protéines* de faible poids moléculaire 136d
– vaccinique et artérite 877f
– vaccinique et thrombose 874f
cholestérol
– *et influence* de l'héparine 1080f 1141f
– *influence du tromexan 1146f*
Christmas-factor voir coagulation, facteur IX
chymotrypsine et thrombose migrante associée *à une lésion* pancréatique 489e
cirrhose du foie voir *foie*
coagulabilité
– et décollement placentaire *123f*
– hyper- et hypocoagulabilité *et test de tolérance* à l'héparine 789f
– index de *c. 592f 1099f*
– et narcose et opération 495d
– et thrombose 393f 579f 662f
coagulation voir aussi sous coagulabilité, coagulopathie et les différents anticoagulants
– et adrénaline *470e*
– et anticoagulants voir sous les préparations correspondantes
– co-facteur plasmatique de l'héparine 306f
– et compensation cardiaque 483d
– contrôle voir contrôle et affections traitées
– – avant et après opération 909d 919d
– et cortisone (*traitement à la c.*) *421e 478d*
– et décompensation cardiaque 481d
– et dicoumarol, phényl-indane-dione 1086e
coagulation
– et disulfide 61e
– et éléments cellulaires sanguins 453e
– facteurs de la c. 53d
– – détermination des différents f. 1224e
– *facteur* I voir fibrinogène
– facteur II voir prothrombine
– facteur III voir thromboplastine
– facteur IV = calcium 52d
– facteur V
– – et coagulopathies 113d
– – et décompensation cardiaque 481d
– – et narcose 59d
– – après opération 910d
– – proaccélérine 67e
– facteur VI
– – accélérine 71e 152f
– – *Ac-globuline*
– – – *augmentation lors* de thrombose 423e 435d
– – – et thérapie aux dicoumarines 739d
– – et coagulopathies 113d
– – prothrombinase 67e 72e
– facteur VII
– – et coagulopathies 113d
– – complexe prothrombine-facteur VII, détermination 1222e
– – et coumarines 199e 776e
– – et décompensation cardiaque 481d
– – détermination (temps de kinase) 128d 804e
– – et grossesse *121d*
– – et maladie du foie 117e
– – et marcoumar 443d
– – et narcose 59d
– – après opération 910d
– – proconvertine et G 23350 *264f*
– facteur VIII
– – et coagulopathies 113d
– – globuline antihémophilique A 67e 113d
– *facteur* IX (Christmas factor) 67e
– – *et coagulopathies* 113d
– – globuline antihémophilique B 67e
– – et maladie de Christmas 37e 776e
– – et stase hépatique 486d
– *facteur* X
– – et coagulopathies 113d
– *facteur* activateur plasmatique 79e 82e
– – *anticonvertine 47e*
– facteurs de la c.
– – et circulation sanguine 54d 58d
– – et cirrhose cardiaque 482d
– – et coagulopathies 113d
– – et collapsus orthostatique 142d
– – détermination voir méthode
– – et dicoumarol *115d*
– – et *électrochoc 145d*
– – historique des facteurs 23e 65e

D

dextran, sulfate de d., dosage 312d
diabète, gangrène diabétique et anticoagulants 1194e
diathèse hémorragique voir sous coagulopathie
dicoumarol voir aussi sous coumarines, sous les différentes préparations et sous les différentes affections
– dérivés
– – et Ac-globuline 739d
– – et anacidité gastrique 264f
– – antidote immédiat 844d 845d
– – biotransformation 182e
– – et chute des cheveux 860d
– – et coagulation 1086e
– – comparaison avec marcoumar et tromexan 698e
– – et complications hémorragiques 836f 948d 1092e
– – et embolie consécutive 967d
– – dégradation 856d
– – dosage 213e 743f
– – élimination et concentration sanguine 235d
– – expériences de laboratoire et clinique 212e
– – et facteurs de la coagulation 115d
– – et foie 341d 1088e
– – historique 175e 178e
– – hypersensibilité et décompensation cardiaque 485d
– – et ménadione 338e
– – métabolisme 181e 234d 856d
– – et paroi vasculaire lors de thrombose expérimentale 544f
– – et plaquettes sanguines 776e
– – prophylaxie voir sous thrombose
– – et prothrombine 182e 186e 218e 269d 341d 739d 1087e
– – sensibilité lors de différentes affections 485d 1088e
– – et test à la myotoxine-thrombokinase 370d
– – et thromboartériopathies 1158f
– – traitement voir aussi sous les différentes affections
– – – contrôle du t. 1087e, voir aussi contrôle
– – – prolongé aux d. 743f 745e 1085e 1092e 1099f 1102e 1238e
– – – de la thrombose 216e 731d 735d 739d
– – et valvules mitrales, maladie des 1092e
– – et vasoactivité 854d
– – et vitamines K_1 et 338e 355e 688e 844d 845d
– – et vitamines P 360f 948d
dicuman, prophylaxie de la thrombose au d. 948d
diindevan, traitement au 747e
disulfide et coagulation 61e

E

– sur papier 1062f 1080f
– de Tiselius 1062f
embolectomie pulmonaire 671f 676f
embolie voir aussi thrombose
– et affection primaire 536d 1039d
– et âge 533d 542d 1034d 1040d 1048d
– et anémie 1040d
– sous anticoagulants 690e 736d 965d
– apparition 534d 924d 1040d
– artérielle
– – traitement par pelentan (tromexan) 1150f
– – et affection rhumatismale du cœur 704e 1102e 1178e
– et artériosclérose 705e
– dans les capillaires sanguins 452e
– et cardiopathie 473e 704e 1102e 1173e 1178e
– cérébrale
– – thérapeutique anticoagulante 703e 1164f
– et fréquence du diagnostic clinique 535d
– et électrocardiogramme 672f
– et hormones adrénocorticales 421e
– et hyperadrénalisme 475d
– létalité
– – en chirurgie 963d 965d 1021d 1024d 1025d
– – en gynécologie et obstétrique 500e 1021d 1024d 1025d 1044d
– – en médecine interne 1021d 1024d 1025d
– morbidité
– – en chirurgie 1024d 1049d
– – en gynécologie et obstétrique 1007d 1017d 1020d 1024d 1038d 1041d
– – en médecine interne 1024d
– mortalité 530d 531d 542d 954d 963d 1025d
– – et âge 533d 542d 1048d
– – après anticoagulants 965d
– – en chirurgie 1021d 1032d 1047d 1049d
– – et état de nutrition 543d
– – en gynécologie et obstétrique 908d 915d 1008d 1010d 1012d 1015d 1023d 1033d 1044d
– – en médecine interne 1022d
– – et sexe 532d
– – influence du temps 543d
– mortelle avec tendance hémorragique due à la cholémie 869d
– prévention par traitement chirurgical de la thrombose 662f 968d
– prophylaxie 662f
– – de l'effet mortel de l'embolie 736d 969d
– et prothrombine, taux de 579f
– récidivante
– – traitement anticoagulant 745e 750e
– – lors de la sténose mitrale 1173e 1178e
– et sexe 532d 1029d
– symptomatologie 610f 612f 671f

contrôle de l'action des anticoagulants
- des coumarines et dérivés
- - par détermination de la prothrombine
- - - par indication des valeurs de prothrombine en % de la norme à l'aide d'un *index ou* par le temps de p. (discussion) 1219e
- - - par la «bed-side method» 1221e
- - - selon Fiechter modifiée 822d
- - - selon Marbet et Winterstein 842d
- - - selon Quick *576f 743f 791f* 1216e
- - - selon Szirmaï (micro-méthode) 128d
- - - avec venin de la vipera Russellii 580f 1087e
- - par temps de recalcification 128d 906d
- - par test de tolérance à l'héparine 507d *793f* 842d *1099f*
- - par thrombélastographie 595f 605f 728d 800d
- - par thrombus, aspect du 813d
- de l'action de l'héparine
- - par détermination de l'antithrombine *303f* 482d
- - par détermination du temps de coagulation 128d 842d 1228e
- - par détermination de l'activité de l'héparine excrétée dans l'urine 737d
- - par l'observation clinique 737d 738d
- - par détermination de la prothrombine 1229e
- - par détermination du temps de recalcification 151f 576f 791f
- - par détermination de la rétraction 577f 1226e
- - par thrombélastographie 595f 605f 800d 810d 1224e 1228e
- - par thrombus, aspect du 810d
- de l'action des héparinoïdes
- - par détermination du temps de recalcification 128d 906d
- - par thrombélastographie 811d
- - par thrombus, l'aspect du 810d
- de l'action de l'indane-dione et dérivés (PID) voir aussi méthodes de contrôle pour coumarines
- - par détermination de la prothrombine-proconvertine (méthode PP) 1087e
- - par détermination de la prothrombine 187e 218e 223e 1087e
- de l'action des terres rares par détermination de la prothrombine 948d
convertine 46e 48e 69e
- anticonvertine 47e
cortisone voir hormone adrénocorticale
couches, suites de c., voir sous post-partum
coumarines et dicoumarines voir aussi les différentes préparations et anticoagulants de ce groupe
coumarines
- accidents hémorragiques 708e 936f 948d 1092e 1105e
- action antagoniste à la vitamine K_1 255d 257d *263f 341d 350e 355e* 689f 844d
- action sur proconvertine et prothrombine 264f
- action sur prothrombine 182e 186e 189e 218e 264f 267d 269d 739d *775e*
- action et toxicité 235d *245d 250d* 265d 778e 843d
- activité antibactérielle 271e
- activité hypoprothrombinémiante et structure chimique 181e 197f 221e 229d 244d
- et antibiotiques 191e 511d *1085e*
- biotransformation 182e
- contrôle de l'action voir contrôle
- dosage 186e 213e 218e 257d 259f 259e 262f 266d *595f 605f* 735d 739d *743f* 841d *1099f* 1216e 1221e 1226e
- élimination
- - et concentration sanguine 232d 235d
- - concentration urinaire 239e
- et facteur VII 199e 433d 776e
- et facteurs de la coagulation 115d 199e *776e*
- et fractions protéiques 410f
- G 23350 voir *G* 23350
- comparaison entre G23350 et marcoumar 264f 698e
- identification par *chromatographie* sur papier, par spectres ultraviolets et iontophorèse 239e
- métabolisme 221e 233d 238e
- pharmacologie 181e 212e 218e 223e 227e 238e 730d voir aussi la table des matières
- et post-partum 275d 499e 726d 935f
- prophylaxie aux c. voir sous thrombose
- et réduction des fibrillations auriculaires *1181f*
- résorption gastro-intestinale *264f* 1235e
- et salicylates 191e 358e
- sélection 686e 1234e
- et *formation* de thromboplastine 199e 776e
- *et thrombélastogramme 595f 605f*
- et toxicité 222e 229d 233d 235d *245d 250d* 265d 778e 843d
- traitement aux c. voir aussi les différentes affections
- - de la thrombose de la veine centrale de la rétine 1167d 1171f 1171ed
- et vitamines
- - K_1 255d 257d *263f 341d 350e 355e* 689f 844d
- - P 360f 948d
cumachlor 235d
cumopyrane 747e
cyclocoumarol 248d

hémostase et plaquettes 83d
- et stypturon 84d
héparine voir aussi sous les différentes affections
- α 288e
- et adrénaline 471e
- et antibiotiques (traitement aux a.) 858d
- antidote voir sous protamine
- -antithrombine 482d
- activité antithrombinique 303f
- β 288e
- et chromatographie sur papier 289e
- et chute des cheveux 858d 860d 1123d
- et cicatrisation des plaies 857d
- co-facteur plasmatique 306f
- comparaison avec thrombocide 309f
- complications
- - allergiques 757d 846d 847f 857d
- - accidents hémorragiques 724e 727d 836f 846d 1123d
- - effets secondaires 858d 859d 1123d
- - mesures préventives contre l'intolérance a l'h. 852f
- concentration sanguine 282e 759e
- concentration tissulaire 292e
- dégradation 856d
- durée d'action après l'injection 281e
- effet cumulateur 738d 758e
- excrétion 285e 737d
- - et activité métachromatique de l'urine 285e 289e
- facteurs influençant son pouvoir antithrombinique 303f
- et grossesse 726d
- et héparinase 286e
- et hypertonie 1072e 1077e 1079d 1121d 1125d 1130d
- et infarctus du myocarde 1233e
- inhibition par ACTH 367d
- isolation 293e
- et lipides, action sur les 1062f 1141f
- et lipoprotéines 1053e 1066e
- méthode de détermination
- - BP (British Pharmacopœa) 301e
- - in vivo 298e
- native 287e
- et paroi vasculaire (influence sur l'histologie de la p. v. lors de thrombose expérimentale) 544f
- physiologie 281e 287e
- action sur les protéines 410f 1071e
- et rétraction du caillot voir sous valeur de rétraction
- sécrétion de l'h. 293e
- et séquelles de thrombose 987e
- solubilité de l'h. 289e
- et sulfate de protamine (action antihéparinique du) 303f 358e
héparine
- et système enzymatique lipolytique 1057e
- et système nerveux sympathique 471e
- test de tolérance à l'h. 911d 780e 1224e
- - et antibiotiques 507d
- - et hyper- et hypocoagulabilité 789f
- - influence de différents facteurs sur ce test 784f
- - interprétation des résultats 794f
- - et opération 911d
- - et prothrombine et temps de coagulation 842d
- - avec du sang total 507d 578f
- - et thrombose 436d 615f
- - et traitement anticoagulant 791f 793f
- - et traitement à la vénostasine 901d
- - in vitro 152f 436d 784f 793f
- - in vivo 436d 615f 783f
- et test à la myotoxine-thrombokinase 370d
- et thrombélastogramme 595f 605f 800d 810d 1224e
- et thromboplastine plasmatique 308f
- et thrombose artérielle 1153f 1154f
- et thrombose de la veine centrale de la rétine 1167d
- et thromboses puerpérales 932f
- et thrombus 810d
- traitement voir aussi sous les affections correspondantes
- - avec addition d'éphédrine 758e
- - contrôle du t. voir contrôle
- - dosage 722e 736d 756d 763d 767d 770d 1255d
- - indications 731d
- - local 763d 767d 770d
- - marge therapeutique 684e
- - par injection sous le tendon d'Achille 770d
- - par seringue automatique 771d
- - par voie intra-artérielle 763d 767d 770d 1153f 1154f
- - par voie intramusculaire 756d
- - par voie intraspongieuse 763d 767d 770d
- - par voie intraveineuse 759e 763d 767d 770d
- - par voie souscutanée 758e
- - principes du t. 721e 722e
- - remarques générales 684e
- - technique du t. 1256d
- et vaisseaux (activité vasculaire) 315d 709e 855d
- et valeur de rétraction selon Fonio 809d
- et valeur de rétraction, méthode de détermination 161d 809d
- héparine Vitrum voir héparine
héparinisation isolée 765d 767d
héparinoïdes
- et allergie 857d
- et antibiotiques 858d

embolie
–
–
–
– – fibrinolytique 873f
– – avec panthésine et hydergine 649d
endocardite lente et phénomène endothélial 1187d
endothèle, lésion de
– et pathogenèse de la thrombose *1151f*
– et thrombose artérielle *548f*
– et thrombose veineuse *553f*
engelures et anticoagulants 1192e voir aussi sous froid
état puerpéral voir sous post-partum
Exponentiator pour le calcul en % des valeurs de la coagulation 171d
extra-protéine voir protéine

F

facteur de coagulation voir sous coagulation
fibrillation auriculaire, réduction sous protection d'anticoagulants 1181f
fibrine
– ferment et coagulation 530d
– formation de la f. 46e 49e
fibrinogène 115
– afibrinogenémie 113d
– selon l'âge 464d
– et coagulation intravasculaire 453e
– et grossesse 123f
– après opération 911d
– et thrombophilie 461f
– et thrombose 435d
fibrinokinase 92e 96e
fibrinolyse 92e 95e
– activation tissulaire 92e 99d 102d
– et antifibrinolysine progressive 110d 110e
– selon l'âge 464d
– et cancer de la prostate 132e
– et choc 132e
– détermination 441
– – in vitro (sérum) 108d
– expérimentale 560d
– et grossesse 121d
– et hormones 134e 423e
– inhibition de la f. 110d 422e 424e
– et magnésium (sulfate de m.) 99d
– et marcoumar 442d
– ante et post mortem 99d
– et panthésine (traitement à la p.) 649d
– et phosphatase 132e 545f
– dans sang artériel et sang veineux 104d
– système fibrinolytique 75e 97e
– traitement fibrinolytique des thromboses et embolies 873f
fibrinolyse
– et thrombine 110d
– et thrombose 421e 423e 441d
foie
– maladie du
– – et facteurs de la coagulation 118e
– – et sensibilité au dicoumarol 1088e
– – *et troubles* de la coagulation 116e
– stase hépatique *et facteurs* de la coagulation 481d 486d
froid, lésion par le f.
– et anticoagulants *1192e*
– et facteur antihémophilique 429e
– et fibrinogène 429e
– et plaquettes sanguines 430e
– et taux de prothrombine 429e
– et thrombose 428e

G

G 23350 (sintrom)
– accidents 269d
– action 235d 245d 253d
– chimie 251d
rane, mar-
contrôle
– dosage 252d 257d 259f 259e 260e 262f 267d
– élimination 235d
– et facteur de la coagulation 254d 257d 259f 261e 264f
– et proconvertine *264f*
– *répartition dans les organes* 237d
– tolérance 268d
– *toxicité 251d*
– – comparée à celle du tromexan et à celle de la phényl-indane-dione 251d
– et vitamine K_1 255d 257d 263f
gangrène et anticoagulants 1192e
globuline antihémophilique
– A voir coagulation, facteur VIII
– B voir coagulation, facteur IX
grossesse
– et coagulation 120d 123f
– et prophylaxie de la thrombose 895d
– et traitement à l'héparine 726d
– et traitement au marcoumar 727d

H

hémophilie 113d
– et plaquettes 86d
– et thrombose 454e

marcoumar voir aussi sous coumarines
- accidents hémorragiques 349d 843d 846d 906d 948d 950d 956d
- et allaitement 275d 928d
- et antibiotiques 511d
- et antithrombine 442d
- et chute de cheveux 906d
- dosage 698e 843d 943d
- expériences cliniques et sur l'animal 696e 697e
- action sur le foie 349d
- et G 23350 264f
- et grossesse 727d
- hémorragie 349d 843d 846d 906d 948d 950d 956d
- et infarctus du myocarde 443d
- et ménadione-sodium bisulfite 338e
- et profibrinolysine, inhibition de la thrombine et antithrombine 442d
- et prothrombine 270d 347d 349d 944d

tement)

- et thrombus, aspect du 813d
- et toxicité vasculaire 843d 949d 953d
- et tromexan 698e 739d
- et vitamine K_1 338e 346d 349d 356e 807e
menstruation, cycle et sulfate de protamine 334f
ménadione-sodium-bisulfite
- et dicoumarol, marcoumar 338e
- et hypoprothrombinémie 689e
méso-inositol
- son action sur la coagulation 331f
- en association avec le tromexan 331f
marron d'Inde et prophylaxie de la thrombose 899d 904d
méthode
- bed-side, détermination de la prothrombine 1221e
- BP (British Pharmacopœa) (détermination de l'héparine) 301e
- Bergquist chamber (détermination du temps de coagulation) 300e
- de Charles et Scott (isolation de l'héparine) 293e
- cinéphotographique du phénomène de circulation sanguine et formation de la thrombose 377e
- de coagulation saline 216e
- de détermination
- - de l'accélérine 152f
- - de l'activité fibrinolytique 442d
- - de l'activité fibrinolytique selon Studer-Winterstein 829d
- - de l'antithrombine 441d
- - du complexe prothrombine facteur VII 65e 213e 339e 1085e 1222e
méthode
- de détermination
- - du début de la coagulation selon Studer-Winterstein 829d
- - des facteurs de la coagulation
- - - à l'aide d'un exponentiateur 171d
- - - par microdosage 150f
- - - à l'aide d'un thermostat de poche 168d
- - de l'héparine dans le sang complet 289e 507d
- - de l'héparine dans le sang complet in vivo 298e
- - de la rétraction
- - - du caillot 161d 809d
- - - du caillot selon Fonio, modifiée par Mandel 577f
- - de la capacité d'inactivation du sérum 128d
- - du temps
- - - de coagulation 128d 584d
- - - de coagulation spontanée selon Lee-White 842d
- - - de kinase (facteur VII) 128d
- - - de recalcification 128d
- - - de prothrombine
- - - - et différents anticoagulants 151 218ef 685e 778e 803e 842d
- - - - selon Marbet-Winterstein 842d
- - - - prothrombine-proconvertine selon Owren et Aas (P.P.-méthode) 65e 213e 339e 1085e 1222e
- - - - selon Quick 460f 1216e
- - - - selon Szirmai (microméthode) 128d
- - - - et thrombokinase 823d
- - - - au venin de vipera Russellii 580f 1087e
- - - - et vénostasine 899d
- - - de thrombine 128d
- - - de thrombine avec bleu de toluidine 128d
- - - de l'inhibiteur de la thrombine 441d
- - de la dégradation de la thrombine selon *Lenggenhager* 436d 460f 1247d
- de Hartert (thrombélastographie) 590f 606d 780e 799d 810d
- de Howell *151f 576f*
- de Lee-White (détermination du temps de coagulation) 292e 842d
- de Lee-White modifiée par Mandel 575f
- de Lovibond, mesuration de l'activité métachromatique 285e
- à la myotoxine-thrombokinase 370d 374d
- de Quick
- - et anticoagulants coumariniques 743f
- - modifiée par Thivolle 576f
- de Thivolle 576f
- d'étude de la formation du thrombus in vivo 377e
- USP XIV (détermination de l'héparine) 298e
méthylnaphtoquinone voir sous vitamine K
microscopie du sang (contraste de phase) 168d

héparinoïdes
– et chute de cheveux 863d
– et coagulation 312d
– contrôle voir contrôle
– dosage 313d
– évaluation des h. (méthodes d') 311d
– et plaquettes (adhésivité plaquettaire) 313d
– et *test à la myotoxine-thrombokinase* 371d
– et thrombélastographie 811d
– et thrombine-fibrinolyse 313d
– et thrombus 811d
– toxicité des h. 863d
– et vaisseaux (activité vasculaire) 855d
hespéridine 699e
– phosphorylée, action sur la coagulation 328e
– – et facteurs de la *coagulation 699e*
hibernation
– et facteurs de la coagulation 144d 471e
– dans l'infarctus du myocarde et traitement anticoagulant 1117f
hirudoïde
– influence sur la coagulation 953d
– et *prophylaxie de la thrombose* 952d
histologie
– endothèle lors de thrombose 548f 553f
– morphologie de la thrombolyse 560d
– *paroi* vasculaire et thrombose expérimentale 543f 567e
– thrombose artérielle murale 547e
hormone(s)
– *activité* adrénosympathique et thrombose 470e 477d
– adrenaline
– – action antagoniste à l'héparine 471e
– – action sur la coagulation 470e 477d
– – après traumatisme et *operation 472e*
– adrénocorticale et thrombose 421e 478d
– – et *fibrinolyse 422e*
– adrénocorticotrope
– – et coagulation 421e 478d
– – et inactivation de l'héparine 367d
– – et thrombose 421e
– – *et thrombus 568e*
– hyperadrénalisme et thrombose artérielle 470e 477d
– nor-adrénaline
– – et opération 471e
– – et traumatisme 472e
– et réaction fibrinolysine-antifibrinolysine 423e
– sexuelles et fibrinolyse 134e 135e
hydergine
– et traitement de l'embolie pulmonaire 652d
– et traitement de la thrombose 645d 652d
hypercoagulabilité voir sous coagulabilité et sous thrombophilie
hyperinose voir sous hypercoagulabilité
hypertension voir aussi artériosclérose et athérosclérose
hypertension
– traitement à l'héparine (dosage, résultats, effets secondaires) 1072e 1079d 1121d 1125d 1130d
hypocoagulabilité voir sous coagulabilité
hypoprothrombinémie voir sous prothrombine

I

indane-dione voir aussi sous phényl-indane-dione
– activité antibactérielle 271e
– activité hypoprothrombinémiante 223e
– antagonistes 351e
– choix des médicaments 686e
– pharmacologie 181e 225e
– *structure chimiques* 225e
– traitement 685e
– et *vitamine* K_1 *689e*
indane-trione 194f
infarctus du myocarde voir sous artères coronaires
infarctus pulmonaire voir sous embolie

K

kinase, determination du temps de k 128d
konakion voir vitamine K_1

L

largactil
– et prothrombinopénie *471e*
– et temps de coagulation 471e
lésion vasculaire voir sous vaisseau
letalité, voir embolie (létalité)
lever *précoce* voir sous thrombose, prophylaxie
lipides
– action de l'héparine sur les l *1062f*
– action de l'association héparine-lipocaïque sur le metabolisme des l. *1141f*
lipolyse, système enzymatique lipolytique 1057e
lipoprotéines
– et diverses affections 1053e 1059e 1115e
– flottaison, densite 1055e
– influence de l'âge et du sexe 1058e
– metabolisme et chimisme 1053e
– métabolisme et héparine 1053e *1062f* 1066e 1141f
– Svedberg, unité de 1055e
liquémine voir héparine
liquide
– amniotique, influence sur la coagulation dans la thrombophilie 127d
– folliculaire, son action sur la coagulation 334f

M

magnésium, sulfate de m. et fibrinolyse 99d
maladie thrombo-embolique voir thrombose et év. embolie

protamine
- sulfate de p.
- - et temps de recalcification 364d
- - et temps de thrombine 363d
- - et temps de thromboplastine 362d
- - et toxicité 140d
protéine(s)
- extra-protéine d'alarme et thromb. 616f 841f
- fractions protéiques et coumarines 410f
- après narcose et après opération 495d
- *plasmatiques*
- - *et thrombophilie 461f*
- - et thrombose 464d 615f
prothrombinase voir coagulation, facteur VI
prothrombine
- *selon* l'âge 463d
- et anesthésie péridurale 496d
- et antibiotiques 191e 507d
- et différents anticoagulants 186e 189e 193f
- et compensation cardiaque 487d
- complexe prothrombine-facteur VII, *détermination 1222e*
- contrôle voir contrôle et sous méthode
- -proconvertine 65e 213e 339e 1086e
- et décompensation cardiaque 481d
- et dicoumarines 182e 187e 188e 739d
- et embolie mortelle 868d
- fluctuations au cours du traitement 186e
- et G 23350 264f
- hypoprothrombinémie
- - et thrombo embolie 579f
- - et relations structurales des coumarines 181e 184e 193f
- - selon le sexe, l'âge et l'*intervention chirurgicale 581f*
- index de p. après G 23350 257d 267d
- - après tromexan 267d
- et largactil 471e
- et ménadione-bisulfite 689e
- et maladie du foie 117e
- et *marcoumar* 740d
- et *opération* 910d
- et panthésine 647d
- et phényl-indane-dione 187e
- et rayons X 1200d
- et rutine 361f
- et salicylates 191e 358e
- temps de p. voir sous contrôle des coumarines
- test et *thrombophilie 460f*
- et thrombélastographie 810d
- et thrombose 435d
- et thrombus 810d
- et traumatisme 429e
- et tromexan 187e 190e 218e 267d 740d
- et vénostasine 899d
- et vitamine K_1 269d 338e 689e
- et warfarine 208e 210e 211e
puerpérium voir post-partum

R

ramollissement cérébral voir sous vaisseau
rayons X
- maladie des rayons X et traitement au tromexan 1201d
- et plaquettes sanguines 453e
- et taux de prothrombine 1200d
recalcification, temps de r.
- et anesthésie péridurale 496d
- et mouillabilité 158d
- et protamine 364d
- et vénostasine 899d
rétraction voir sous méthode
rodenticide 235d 244d
- test au r. 245d
Rosenthal, facteur de R. voir sous facteurs de la coagulation et sous foie
rutine voir vitamine P

S

saignement, temps de
- action du méso-inositol sur le 332f
- et action des plaquettes 83d
- *et stypturon 86d*
- *et influence du stress et des hormones chez les rats 422e*
- et système adréno-cortical 422e
séquelles de thrombose voir sous thrombose
sidéro-pénie et thrombose 467d
sidéro-thérapie des affections vasculaires 1205d
silicone, verre de s. et coagulation 158d
sintrom voir sous G 23350
sotradécol 898d
statistique voir embolie, morbidité, mortalité et thrombose
stress
- et coagulation 367d
- *et temps de saignement 422e*
- et thrombose 421e
stypturon
- et agglutination plaquettaire 83d
- et hémostase 84d
sulfate de protamine voir sous protamine
Svedberg, unité de 1035e, voir aussi sous lipo-*protéines*
synonymes *des facteurs de la coagulation 63d 67e*
système nerveux végétatif et coagulation 58d 142d 471e

T

tachostyptan 822d
temps de prothrombine, voir méthode et prothrombine
terres rares
- activité anticoagulante 319d 327d
- et chute de cheveux 860d

Mohelsky, seringue de M. 772d
morbidité, voir embolie (morbidité)
mortalité, voir aussi embolie (mortalité)
– en chirurgie et médecine interne 1021d 1031d 1047d
– générale 1029d
– en gynécologie 1012d 1015d 1023d 1044d
– en obstétrique 1010d 1015d 1023d 1033d 1044d

N

néodyme voir sous terres rares
nor-adrénaline voir hormone
nourrisson et traitement de la mère aux coumarines 275d 726d 935f

O

oblitération vasculaire, voir sous vaisseau
oxycoumarine voir sous coumarines

P

pancréas, lésion du p., avec thrombose migrante; action de la trypsine et de la chymotrypsine 489e
panthésine
– et antithrombine 647d
– et embolie pulmonaire 652d
– et fibrinolyse 649d
– et traitement de la thrombose 644d
parahémophilie 113d
paroi vasculaire voir sous vaisseau
pathogénèse voir sous les affections correspondantes
pelentan voir tromexan
phényl-indane-dione (PID)
– accidents hémorragiques 859d
– et allergie 1114e
– et antibiotiques 1088e
– biotransformation 182e
– et coagulation 1086e
– formule chimique 194f
– et plaquettes sanguines 453e
– et prothrombine et proconvertine plasmatique 187e 1086e
– résistance à la p. 1114e
– temps de prothrombine 218e
– et formation de la thromboplastine 200e
– traitement et prophylaxie voir sous les différentes affections
– – et réactions toxiques 181e
– et vitamine K_1 et K_4 355e

phlébectomie voir sous thrombose (traitement chirurgical)
phlébite voir sous thrombose
phlébographie et séquelles de thrombose 98… 989f 1004d
– des extrémités inférieures 630d
– pelvienne
– – par voie ischiatique 619f 625f
– – par voie trochantérienne 625f
– – par voie utérine 628f
– de la veine porte 636f
phlébothrombose voir thrombose
phlegmatia alba dolens voir thrombose
physiopathologie de la thrombose veineuse 386f 391f 609f
placenta, décollement du p. et fibrinogène 123f
plaquettes sanguines
– adhésivité et action des héparinoïdes 313d
– selon l'âge 464d
– agglutination 91f
– – et anticoagulants 453e
– – et hémostase 83d

– facteur plaquettaire 34e
– et temps de saignement 86d
– et thrombose 394f 402f 434d 453e 490d 577f
– et traumatisme 430e
plasma
– citraté, stabilité 152e
– oxalaté, stabilité 152e
plasmine voir fibrinogène et coagulation, facteurs
plasminogène voir fibrinogène
post-partum
– et anticoagulants, action sur le nourrisson 275d 499e 726d 935f
– et réactions protéiniques 830f
proaccélérine voir sous facteur V
proconvertine voir sous facteur VII
profibrine 529d
profibrinolysine
– activation par compound 48/80 425e
– détermination 441d
– et marcoumar 442d
– et thrombose 441d

lique 966d
protamine 362d 765d
– – action antifibrinolytique 365d
– – action antitrypsique 365d
– choc à la p. 139d
– sulfate de p.
– – action antihéparinique 303f 358e 410f
– – action sur thrombocide 309f
– – et cycle menstruel 334f

thrombose
- artérielle
- - et artériographie 630d 1162d
- - cérébrale, traitement 703e 1164f
- - coronaire voir artère coronaire
- - et endothèle 548f
- - et hyperadrénalisme 477d
- - *localisation* 630d 1162d
- - murale 547e
- - *pathogenèse* 1151f
- - traitement par héparine intra-artérielle *1151f 1154f*
- - traitement par pelentan (tromexan) 1150f
- veineuse 446e 477e 487e 503d 537d 619f 625f 641f 665f 726d 728d 765d 977e
- - *et accouchement et opération* 918d 1040d
- - et Ac-globuline 435d
- - selon l'âge 463d 902d 1034d 1040d
- - et allergie voir allergie
- - et anémie 467d 501e 1040d
- - et antithrombine 436d 441d
- - et artériosclérose 705e
- - et athrombon 487d
- - et capillaires 452e
- - et *cardiopathie voir sous cœur et artères* coronaires
- - et *choc vaccinique* 874f
- - et cholestérolémie 413f
- - et circulation sanguine 403f
- - et coagulabilité sanguine 393f 433d 441d 579f 662f 800d 911d
- - coronarienne voir *sous artères coronaires*
- - et décompensation cardiaque 473e 481d 500e
- - diagnostic voir aussi sous symptômes
- - - par phlébographie 619f 625d 625f 628f 630d 636f
- - - *par coagulogramme* 588d
- - - hématologique 575f
- - - thrombélastographique 606d 918d
- - - disposition *voir aussi thrombophilie*
- - et dynamique artérielle (oscillométrie, spasme, œdème) 618f
- - et embolie voir sous embolie
- - et endothèle 553f
- - équipe spécialisée *(thrombose-team)* 1254d
- - estimation de son ancienneté 539d
- - *évolution* 387f 537d
- - expérimentale 331f 543f 561d
- - - et paroi vasculaire sous traitement anticoagulant 543f
- - - et protéines sous traitement anticoagulant *410f*
- - et extra protéine d'alarme 616f 831f
- - et facteurs de la coagulation 436d 441d
- - et fibrinogène 435d
- - et fibrinolyse 421e 441d

thrombose
- veineuse
- - *formation voir pathogenèse*
- - fréquence, voir aussi embolie (létalité, morbidité et mortalité)
- - - après maladies internes *1026d*
- - - et nourriture 1047d
- - - *après opération et accouchement* 499e 612f 690e 883f 925d 927d 932f 954d 977e 1026d 1042d
- - - avec et sans prophylaxie aux anticoagulants 951d 959e
- - - *après prophylaxie non-dirigée* 904d 927d
- - - en Suède 971e
- - - *après traitement au radium* 1042d
- - et froid voir sous froid
- - et héparinisation par veine axillaire 769d
- - et hormones adrénocorticales 421e
- - et hyperadrénalisme 477d
- - et ictère 868d
- - et infection 488e 501e 529d 540d
- - et inhibiteur de la thrombine 441d
- - et lésion vasculaire voir sous thrombose et vaisseau
- - *des membres inférieurs (différents types)* 536d 537d
- - *menace de t. voir thrombophilie*
- - localisation 536d 630d 1040d 1162d
- - et thrombélastographie 606d 799d
- - migrante 446e 487e
- - mortalité voir sous embolie
- - *et opsonisation 401f*
- - pathogenèse 387f 391f 401f 433d 457f 459f 463d 467d 470e 475d 481d 490d 495d 499e 503d 516d 522d 527d 543f 543d 553f 579f 611f 665f 925d 931f 972e 977e 1040d 1042d 1151f, voir aussi sous coagulation et thrombophilie
- - et *phénomène bioélectrique* 415e
- - physiopathologie 386f 391f 609f
- - et plaquettes sanguines 394f 402f 434d *453e 490e 577f*
- - et thrombélastographie 597f
- - *prédisposition voir thrombophilie*
- - et profibrinolysine 441d
- - prophylaxie 92e 905d 979e 1045d 1246d
- - - avec athrombon 487d
- - - par bandage compressif 889f 892f 895d
- - - *en chirurgie thoracique* 959e
- - - et contrôle de la coagulation 909d
- - - *avec les coumarines et ses dérivés* 842d 905d 919d 922d 937f 943d 948d 955d 966d 1050d 1246d
- - - début de la p. 922d 925d 953d 1249e
- - - par élévation du pied du lit 905d
- - - avec extrait de marron d'Indes 899d 904d
- - - au cours de la grossesse 895d
- - - par gymnastique au lit 905d 931f 1252d

terres rares
- et contrôle voir contrôle
- et hémorragie 950d
- et prophylaxie de la thrombose 948d 955d
- toxicité 323d 327d
test de tolérance à l'héparine voir sous héparine
thérapie voir sous les différentes affections
et les différents anticoagulants
thréone 36e
thrombélastographie 780e 1224e
- causes d'erreurs 599f
- et héparine 810d
- et héparinoïdes 811d
- et infarctus pulmonaire 601f
- et marcoumar 814d
- et opération 600f 911d
- et prothrombine 810d
- et thrombophilie 590f
- et thrombose post-opératoire 436d 597f 799d
- et thrombose, prophylaxie et traitement 606d 799d
- et thrombus 810d
- et traitement anticoagulant 595f 605f 814d
thrombine
- action de la t. et thrombogénèse 490d
- bio-thrombine 40e
- dégradation de la t., selon Lenggenhager, sa détermination lors de thrombose 436d 460f 1247d
- effet chez l'animal traité par différentes substances 424e
- effet de ferments 424e
- fibrinolyse et action des héparinoïdes 313d
- formation de la 71e
- inactivation 493d
- inhibiteur de la t.
- - et anesthésie péridurale 496d
- - et décompensation cardiaque 482d
- - détermination 441d
- - et marcoumar 442d
- - et opération 911d
- - et thrombose 441d
- - et vénostasine 899d
- temps de
- - au bleu de toluidine 128d
- - et protamine 363d
thromboartériopathies voir sous thrombose artérielle
thrombocide
- accidents hémorragiques 906d
- et allergie 857d
- et antithrombine 357e
- et chute des cheveux 860d 906d
- contrôle voir contrôle des héparinoïdes
- et héparine 309f
- dépôt 1159f
- dosage 313d
- embolie mortelle 922d
thrombocide
- étude in vitro 309f
- étude in vivo 310f
- réactions allergiques 857d
- thérapie au t. 310f 937d
- et vaisseaux (activité vasculaire) 315d
thrombocytes voir sous plaquettes sanguines
thrombocytopénie et valeurs de rétraction 162d
thrombodym voir terres rares
thrombo-embolie voir sous thrombose ou év. sous embolie
thrombogénèse voir thrombose, pathogénèse
thrombogramme 588d
thrombokinase voir thromboplastine
thrombokinine et genèse de la thrombose 490d
thrombolyse 92e, voir aussi fibrinolyse
- et gaz sanguins 109d
- morphologie de la t. 560d
- et trypsine 571e
thrombophilie 457d 463d 481d 503d 495d 583d 925d
- et dysmétabolisme de l'organisme 459f
- dépistage de la 392f 395f 590f
- évolution 459f
- et fibrinogène, temps de coagulation et protéines plasmatiques 461f 584d
- et hyperadrénalisme 475d
- et index de Bancroft 436d
- liquide amniotique et coagulation 127d
- et pression sanguine 502e
- et test de la prothrombine 460f
- et thrombélastographie 590f 606d 799d
thrombophlébite voir sous thrombose
thromboplastine
- activité et thrombophilie 799d
- et coagulation 55d 435d
- et coumarines 199e 776e
- fabrication 822d
- formation 69e 113d
- formation et action de différents anticoagulants 199e 776e
- et grossesse 120d
- et méso-inositol 332f
- plasmatique et héparine 308f
- spécifité de l'espèce et de l'individu 822d
- stabilité 153e
- temps de t.
- - et décompensation cardiaque 482d
- - et protamine 362d
- et temps de coagulation 55d 435d
- et thrombose 431e
thrombose
- artérielle 477d, voir aussi athéromatose et artériosclérose
- - et anticoagulants 1158f
- - et antihistaminiques 1152f
- - de la carotide 396e

thrombose
- artérielle
- - et artériographie 630d 1162d
- - cérébrale, traitement 703e 1164f
- - coronaire voir artère coronaire
- - et endothèle 548f
- - et hyperadrénalisme 477d
- - localisation 630d 1162d
- - *murale* 547e
- - pathogenèse 1151f
- - traitement par héparine intra-artérielle 1151f 1154f
- - traitement par pelentan (tromexan) 1150f
- veineuse 446e 477e 487e 503d 537d 619f 625f 641f 668f 726d 728d 768d 977e
- - *et accouchement et opération* 918d 1040d
- - et Ac-globuline 435d
- - selon l'âge 463d 902d 1034d 1040d
- - et allergie voir allergie
- - et anémie 467d 501e 1040d
- - et antithrombine 436d 441d
- - et artériosclérose 705e
- - et athrombon 487d
- - *et capillaires 452e*
- - et cardiopathie voir sous cœur et artères coronaires
- - et *choc vaccinique 874f*
- - et cholestérolémie 413f
- - et circulation sanguine *403f*
- - et coagulabilité sanguine 393f 433d 441d 579f 662f 800d 911d
- - coronarienne voir sous artères coronaires
- - et décompensation cardiaque 473e 481d 500e
- - diagnostic voir aussi sous symptômes
- - - *par phlébographie* 619f 625d 625f 628f 630d 636f
- - - par coagulogramme 588d

- - et dynamique artérielle (oscillométrie, spasme, œdème) 618f
- - et embolie voir sous embolie
- - et endothèle 553f
- - équipe spécialisée (thrombose-team) 1254d
- - estimation de *son ancienneté 539d*
- - évolution 387f 537d
- - *expérimentale* 331f *543f 561d*
- - - et paroi vasculaire sous traitement anticoagulant *543f*
- - - et protéines sous traitement anticoagulant 410f
- - et extra-protéine d'alarme 616f 831f
- - et facteurs de la coagulation 436d 441d
- - et fibrinogène 435d
- - et fibrinolyse 421e 441d

thrombose
- veineuse
- - formation voir pathogenèse
- - fréquence, voir aussi embolie (létalité, morbidité et mortalité)
- - - après maladies internes 1026d
- - - et nourriture 1047d
- - - après opération et accouchement 499e 612f 690e 883f 925d 927d 932f 954d 977e 1026d 1042d
- - - *avec et sans prophylaxie aux anticoagulants* 951d 959e
- - - après prophylaxie non dirigée 904d 927d
- - - en Suède 971e
- - - après traitement au radium 1042d
- - et froid voir sous froid
- - et héparinisation par veine axillaire 769d
- - et hormones adrénocorticales 421e
- - et hyperadrénalisme 477d
- - et ictère 868d
- - et infection 488e 501e 529d 540d
- - *et inhibiteur de la thrombine* 441d
- - et lésion vasculaire voir sous thrombose *et vaisseau*
- - des membres inférieures (différents types) 536d 537d
- - menace de t. voir thrombophilie
- - localisation 536d 630d 1040d 1162d
- - et thrombélastographie 606d 799d
- - migrante 446e 487e
- - mortalité voir sous embolie
- - et opsonisation 401f
- - *pathogenèse* 387f 391f 401f 433d *457f 459f 463d 467d 470e 475d 481d 490d 495d 499e 503d 516d 522d 527d 543f* 543d *553f 579f* 611f 665f 925d 931f 972e 977e 1040d 1042d *1151f, voir aussi sous coagulation* et thrombophilie
- - et phénomène bioélectrique 415e
- - physiopathologie 386f 391f 609f
- - et plaquettes sanguines 394f 402f 434d 453e 490e 577f
- - et thrombélastographie 597f
- - prédisposition voir thrombophilie
- - et profibrinolysine 441d
- - prophylaxie 92e 905d 979e 1045d 1246d
- - - avec athrombon 487d
- - - par bandage compressif 889f 892f 895d
- - - en chirurgie thoracique 959e
- - - *et contrôle de la coagulation* 909d
- - - avec les coumarines et ses dérivés 842d 905d 919d 922d 937f 943d 948d 955d 966d 1050d 1246d
- - - *début de la p. 922d 925d 955d 1249e*
- - - par élévation du pied du lit 905d
- - - avec extrait de marron d'*Indes* 899d 904d
- - - au cours de la grossesse 895d
- - - par gymnastique au lit 905d 931f 1252d

thrombose
– veineuse
– – *prophylaxie*
– – – avec héparine 493d 756d 919d 932f 954d
– – – avec les héparinoïdes 905d 954d 966d
– – – avec hirudoïde 952d
– – – indication 919d 1250d
– – – par rayons ultra-violets 885f
– – – par lever précoce 499e 885e 889f 896d 905d 926d 1041d
– – – par des mesures hémodynamiques 905d
– – – avec la phényl-indane-dione et ses dérivés 487d
– – – après prostatectomie 966d
– – – et régime alimentaire 885f 1253d
– – – par traitement sclérosant des varices 896d
– – – avec thrombodyme 325d 327d 948d 954d
– – – avec vénostasine 899d
– – et pression sanguine 502e
– – et protéinémie 410f 413f 464d 615f 831f
– – et prothrombine 435d 579f
– – puerpérale voir thrombose et accouchement
– – récidivante 745e 1102e
– – et saturation en O_2 414f
– – séquelles 387f 665f 724e 971e 976e 981e 984f 1003d
– – – évaluation 984f
– – – prévention 724e
– – – résorption de l'iode radioactif 1004d
– – – traitement
– – – – par bandage compressif 978e 1003d 1006d
– – – – chirurgical 664f 988f 993f 999e
– – – – au vasculat 1003d
– – service en ville de t. 750e
– – et sidéropénie 467d
– – en Suède 971e
– – *superficielle 641f 668f*
– – – et endothèle 555f
– – et spasme veineux 387f
– – et stress 421e
– – symptômes 387f 433d 597f 608f 614f 800d 831f 884f 911d
– – et *système fibrinolytique 421e 441d*
– – et test de tolérance à l'héparine 436d 615f 901d
– – et thrombocytes voir sous plaquettes sanguines
– – et thrombokinase 435d
– – et thromboplastine *431e*
– – du tractus ano-rectal, son traitement 677e
– – traitement
– – – anticoagulant, contrôle voir contrôle
– – – coumarinique 216e 257d 265d 499e 685e 698e 726d 731d 735d 739d 743f 745e 778e 841d 846d 905d 1099f 1102e
– – – coumarinique et hémorragie 733d 836f 843d 846d 906d 950d 1092e

thrombose
– veineuse
– – traitement anticoagulant
– – – à l'héparine 216e 404f 499e 617f 68· 723e 726d 731d 756d 763d 767d 77(785d 846d 858d 860d 932d 957d 97
1255d
– – – à l'héparine, chute des cheveux 858d 860d
– – – à l'héparine et hémorragie 733d 836f 846d 1123d
– – – à l'héparine et intolérance, allergie 846 847f
– – – aux héparinoïdes 310f 858d 860d 905
– – – à la phényl-indane-dione 216e 617f 859d
– – – et thrombélastogramme 595f 605f
– – – au thrombodym 325d 327d 948d 957d
– – – avec des antihistaminiques 646d 1152
– – – à la butazolidine 656d 659d
– – – chirurgical 642f 661f 668f 677e
– – – conservateur 978e
– – – fibrinolytique 138d 410f 489e 873f 1159 1171e
– – – aux ganglioplégiques 644d
– – – à la panthésine et à la procaïne 644d
– – – par blocage du sympathique 893f
– – – par pansement élasto-compressif 641f 657d 659d 889f
– – et altération de la paroi vasculaire 463d 528d 543f 555f 565e, voir aussi sous vaisseau
– – veine centrale de la rétine 1167d 1171e
– – veine porte 636f
– – et vitesse de sédimentation 501e
thrombostop 811d
thrombovetren 315d
thrombus
– *aspect du t. et anticoagulants 809d*
– blanc 392f
– genèse 492d
– et hémorragie 454e
– localisation du t. 527d
– lyse 544f
– *mobilisation du t. 539d*
– morphologie du t. 560d
– organisation du t. 539d 565e
– par précipitation 83d 527d
– et prothrombine 814d
– recanalisation du t. 539d 565e
– – *et ACTH 568e*
– – et anticoagulants 567e
– – et trypsine 571e
– et thrombélastographie 810d
– in vivo 377e 385e
tomorine 245d
– et prothrombine 270d
traitement voir sous les affections correspondantes et les différents anticoagulants

traumatisme et anticoagulants 1192e
- et facteurs de la coagulation 428e
- et taux de prothrombine chez l'animal 426
- et plaquettes sanguines 430e
- et thrombose 428e
treburon 863d
tromexan (pelentan) voir aussi sous coumarines
- accidents hémorragiques 906d 1105e
- acide du t. 233d
- activité anticoagulante 229d
- et allaitement 275d
- et athéromatose expérimentale 1146f
- biotransformation 182e
- et chute de cheveux 860d 906d
- comparaison avec dicoumarol et marcoumar 698e 739d
- concentration sanguine après administration per os 234d
- et décompensation cardiaque (hypersensibilité) 1088e
- et index de prothrombine 187e 267d
- et méso-inositol 331f
- métabolisme 183e 238e
- et plaquettes sanguines 453e
- et prothrombine 187e 218e
- et prophylaxie de la thrombose 905d 937f
- et ramollissement cérébral 1163f
- et formation de la thromboplastine 203e
- traitement 731d 739d 746e 860d 906d
- et vitamine K_1 231d 255d 346d 355e
trypsine voir aussi sous thrombose, traitement fibrinolytique
- et recanalisation du thrombus 371e
- et thrombine 425e
- et thrombose migrante avec lésion pancréatique 489e

V

vaccin voir choc vaccinique
vaisseau
- accident vasculaire cérébral et thérapie anticoagulante 703e 1164f
- action sur les v.
- - des anticoagulants 315d 325d 543f 854d
- - test fonctionnel 781e
- lésion de la paroi vasculaire
- - selon l'âge 465d
- - par dicoumarol 948d
- - après marcoumar 843d

vaisseau
- lésion de la paroi vasculaire
et thrombogenèse 465d 528d 538d
et *thrombose expérimentale sous traitement* anticoagulant 315d 325d 543f 854d
et thrombose superficielle 555f
traitement à la rutine 361f 844d 948d
maladie des v. et sidérothérapie 1205d
obstruction, localisation 1162d
varices, bandage compressif après traitement sclérosant 898d
traitement
sclérosant 895d 898d
par technique air-block 898d
varico-phlébite voir thrombose superficielle
vasoactivité
des dicoumarines 854d
de l'héparine 315d 854d
des héparinoïdes 855d
du thrombodym 325d
du thrombovetren 315d
vénostasine et coagulation 899d
versene 426e
vitamine K_1 115d
- *antagoniste* des coumarines 231d 255d 257d 263f 338e 341d 346d 350e 355e 688e 807e 844d
et antibiotiques 650d
dose optimale 689e
et foie 341d
et hypoprothrombinémie 338e 358e 689e 346d
et phenyl indane-dione 355e
et prothrombine (formation de la p.) 115d 269d 844d
vitamines du groupe P
- action antihyaluronidasique, action sur prothrombinémie et sur fragilité capillaire 361f
- et anticoagulants 360f
- et embolie expérimentale 521d
- traitement des lésions vasculaires après application de coumarines 361f 844d 948d
vitesse de sédimentation et thrombose 501e

W

warfarine 194f 205e 244d
- dosage 206e
- et formation de prothrombine 208e
- formule 207e

Index

d = German paper, f — French paper, e = English paper

A

Accelerin see coagulation factor VI
Ac-globulin see coagulation factor VI
ACTH see hormone adrenocorticotropic
Adrenaline see hormone
adrenocortical hormones see hormone (cortisone)
adrenocorticotropic hormones see hormone
adreno-sympathetic activity and pathogenesis of thrombosis 470e see also hormone
afibrinogenemia 113d
air-block technique in treatment of varicose vein 898d
allergy
– and antithrombin 517d
– and heparin 757d 846d 847f 857d
– and phenylindanedione treatment 1113e
– and thrombocid 857d
– and thrombosis, arterial 1152f
– and thrombosis, venous 516d
ambulation see thrombosis, prophylaxis (early ambulation)
amniotic liquid and coagulation in thrombophilia 127d
anatomy, pathologic see also histology 475d 487e 527d 547e 561d
angina pectoris see coronary arteries
angiography
– cerebral 396e
– of legs 630d
antagonists to anticoagulants see different substances and anticoagulants
antibiotics, effect
– – on coagulation time 507d
– – on coumarin sensitivity 511d 1088e
– – on heparin-tolerance test 507d
– – on thromboplastin generation 505e
anticoagulants see also different substances
– antagonists see different substances and anticoagulants
– classification in clinical use 686e 695e
– physiologic and thrombophilia 459f 496d
– prophylaxis see thrombosis (prophylaxis)
– resistance to 1114e
– therapy see also the different diseases
– – control see control
– – of gangrene 1192e
– – general 683e 694e 736d
– – hemorrhagic complications see the different anticoagulants and diseases
– – hyper- and hyporeactions of the organism 955d
– – and nurse-child 275d 727d
– – side effects 847f 853d 859d
– – unusual experiences 713e
anticonvertin 47e
antifibrinolysin, progressive 110d
antihemophilic factor see coagulation fact VIII and IX
antihistaminics and arterial thrombosis 115
antithrombin
– activity of heparin 303f
– and allergic reactions 516d
– in cardiac failure 482d
– determination 441d 911d
– and marcoumar therapy 442d
– and operations 911d
– and panthesin therapy 647d
– progressive 110d
– and thrombosis 436d 441d
– and venostasin treatment 899d
appendage amputation for recurring embolis 1173e 1178e
arterial disease
– arteritis
– – and endothelium 548f
– – and heparin treatment 1154f
– – and proteinemia and cholesterinemia 413.
– – and vaccinic shock 877f
– – obliterant, anticoagulant treatment 1158
– thrombosis and hyperadrenalism 477d
arteriocinematography 1162d
arteriography of the lower extremities 630d
arteriosclerosis see also atherosclerosis, hypertension
– obliterant and phenyl-indanedione treatment 1113e
– and thrombosis 705e
arteriosclerotic gangrene and anticoagulants 1194e
artery-block, localisation 1162d
atherosclerosis see also arteriosclerosis
– and cholesterol, influence of heparin 1080f 1135d 1140d
– and heparin treatment 1072e 1135d 1140d 1239e
– and serum lipoproteins 1053e 1115e
atheromatosis, experimental and tromexan 1146f
– treatment with heparin-lipocaic combination 1141f
athrombon see thrombosis, prophylaxis
auricular fibrillation, normalisation of rhythm under protection of anticoagulants 1181f

B

bleeding see also anticoagulants and anticoagulant therapy and prophylaxis

bleeding
– action of platelets 86d
– action of meso-inositol 332f
– action of stress and hormones in rats 422e
– capillary b. and thrombosis 454e
– and pituitary-adrenocortical system 422e
– promoting factors 839f
– and stypturon 86d
blood clotting see coagulation
– examination of circulation 377e
– gelation 216e
– platelets see platelets
– pressure and tendency to thrombosis 502e
– protein changes following narcosis and operations 495d
– protein and thrombosis 464d 615f
– saline coagulation test 216e
– saline coagulation time and prothrombine after coumarins 218e
– sedimentation rate and thrombosis 501e
– stanching mechanism and stypturon 84d
– stanching and platelet agglutination 83d
breast feeding see post partum
butazolidin in thrombosis, prophylaxis and treatment 656d 659d

C

capillary function test 781e
carcinoma of the prostate and fibrinolysis 132e
– visceral and thrombophlebitis migrans 487e
cardiac see also heart
– disease see also heart disease
– liver and coagulation factors 481e 486d
cerebral vascular accidents and anticoagulant therapy 709e
chestnut extract, prophylaxis of thrombosis 899d 904d
cholesterol
– – influence of tromexan 1146f
– influence of heparin 1141f 1180f
Christmas factor see also coagulation factor IX
– disease 37e 776e
chymotrypsin effect in thrombophlebitis migrans with pancreatic lesions 489e
cirrhosis see liver
clotting see coagulation
coagulability, hyper- and hypo- and heparin tolerance test 789f see also heparin tolerance test
– index of 592f 1099f
– and separation of placenta 123f
– and thrombosis 393f 579f 662f
coagulation see also coagulability and coagulopathy
– action of adrenocorticotropic hormone 421e 478d
coagulation
– action
– – of amniotic liquid in thrombophilia 127d
– – of hesperidin 328e 699e
– – of liquor folliculi 334f
– – of meso-inositol 331f
– blood gelation phenomena 216e
– and cardiac decompensation 483d
– and cardiac recompensation 483d
– and cellular elements 453e
– classical theory 24e 52d
– and contact effect 68e 157d
– control see control and method
– – before and after operation 909d 919d
– and cortisone therapy 421e 478d
– disturbance 116e
– effect of adrenaline 470e
– – of dicumarol and phenylindanedione 1086e
– factor
– – alterations after local tissue injury 428e
– – and cardiac cirrhosis 482d
– – and circulation 54d 58d
– – and coagulopathy 113d
– – determination see methods
– – and dicumarol action 115d
– – and *electroshock treatment* 145d
– – history 23e 65e
– – and orthostatic collapse 142d
– – plasmatic 112d
– – plasmin activator 79e
– – plasmin system 82e
– – plasminogen 75e 79e 93e 96e
– – synonyms 53d 67e
– – threone 36e
– – and thrombosis 433d
– – and trauma 428e
– – and vegetative regulation 142d
– – I see fibrinogen
– – II see prothrombin
– – III see thromboplastin
– – IV = calcium 52d
– factor V
– – and coagulopathy 113d
– – and congestive heart failure 481d
– – *and liver disturbances 482d*
– – and narcosis 59d
– – and operations 910d
– – proaccelerin 67e
– factor VI
– – accelerin 71e 152f
– – ac-globulin
– – – *and dicumarol therapy* 739d
– – – and thrombosis 435d
– – and coagulopathy 113d
– – prothrombinase 67e 72e
– factor VII 59d 114d 121d 1222e
– – and congestive heart failure 481d
– – deficiency in liver disease 117e

Index

d = German paper, f = French paper, e = English paper

A

Accelerin see coagulation factor VI
Ac-globulin see coagulation factor VI
ACTH see hormone adrenocorticotropic
Adrenaline see hormone
adrenocortical hormones see hormone (cortisone)
adrenocorticotropic hormones see hormone
adreno-sympathetic activity and pathogenesis of thrombosis 470e see also hormone
afibrinogenemia 113d
air-block technique in treatment of varicose vein 898d
allergy
– and antithrombin 517d
– and heparin 757d 846d 847f 857d
– and phenylindanedione treatment 1113e
– and thrombocid 857d
– and thrombosis, arterial 1152f
– and thrombosis, venous 516d
ambulation see thrombosis, prophylaxis (early ambulation)
amniotic liquid and coagulation in thrombophilia 127d
anatomy, pathologic see also histology 475d 487e 527d 547e 561d
angina pectoris see coronary arteries
angiography
– cerebral 396e
– of legs 630d
antagonists to anticoagulants see different substances and anticoagulants
antibiotics, effect
– – on coagulation time 507d
– – on coumarin sensitivity 511d 1088e
– – on heparin-tolerance test 507d
– – on thromboplastin generation 505e
anticoagulants see also different substances
– antagonists see different substances and anticoagulants
– classification in clinical use 686e 695e
– physiologic and thrombophilia 459f 496d
– prophylaxis see thrombosis (prophylaxis)
– resistance to 1114e
– therapy see also the different diseases
– – control see control
– – of gangrene 1192e
– – general 683e 694e 736d
– – [illegible]
– – [illegible] 955d
– – and nurse-child 275d 727d
– – side effects 847f 853d 859d
– – unusual experiences 713e

anticonvertin 47e
antifibrinolysin, progressive 110d
antihemophilic factor see coagulation factor VIII and IX
antihistaminics and arterial thrombosis 1152f
antithrombin
– activity of heparin 303f
– and allergic reactions 516d
– in cardiac failure 482d
– determination 441d 911d
– and marcoumar therapy 442d
– and operations 911d
– and panthesin therapy 647d
– progressive 110d
– and thrombosis 436d 441d
– and venostasin treatment 899d
appendage amputation for recurring embolism 1173e 1178e
arterial disease
– arteritis
– – and endothelium 548f
– – and heparin treatment 1154f
– – and proteinemia and cholesterinemia 413f
– – and vaccinic shock 877f
– – obliterant, anticoagulant treatment 1158f
– thrombosis and hyperadrenalism 477d
arteriocinematography 1162d
arteriography of the lower extremities 630d
arteriosclerosis see also atherosclerosis, hypertension
– obliterant and phenyl-indanedione treatment 1113e
– and thrombosis 705e
arteriosclerotic gangrene and anticoagulants 1194e
artery-block, localisation 1162d
atherosclerosis see also arteriosclerosis
– and cholesterol, influence of heparin 1080f 1135d 1140d
– and heparin treatment 1072e 1135d 1140d 1239e
– and serum lipoproteins 1053e 1115e
atheromatosis, experimental and tromexan 1146f
– treatment with heparin-lipocaic combination 1141f

B

bleeding see also anticoagulants and anticoagulant therapy and prophylaxis

control of action of heparinoids
- by thrombelastography 811d
- by thrombus, aspect of 810d
control of action of indanedione and derivatives (PID) see also methods of control for coumarins
- by determination
- - of prothrombin-proconvertin (P-P-method) 1087e
- - of prothrombin 187e 218e 223e 1087e
control of action of rare earths
- by determination of prothrombin 948d
convertin 46e 48e 69e
- anticonvertin 47e
coronary arteries
- angina pectoris
- - treatment with dicoumarins 731d 1091e
- - treatment with heparin 731d
- - treatment with phenylindanedione 1112e
- disease of c.a. 1072e 1115e
- myocardial infarction
- - hibernation and treatment with anticoagulants 1117f
- - treatment
- - - with anticoagulants 690e 707e 1108e 1232e
- - - with coumarins 443d 743f 1085e 1090e 1095e 1098f 1102e
- - - with heparin 731d 1099f 1102e 1117f 1233e
- - - with phenylindanedione 1098f 1112e
- - - and subintimal hemorrhage 1108e
- thrombosis and anticoagulants 55d 1095e 1098f
cortisone see hormone
coumarins see also the different preparations and anticoagulants
- action-mechanism 181e 775e
- antibacterial activity 271e
- biotransformation 182e
- chemical structure and hypoprothrombinemic action 181e 197f 221e 229d 244d
- control of action see control
- derivate G 23350 (= sintrom) see G 23350
- dosage 186e 213f 218e 259f 259e 262f 267d 595f 605f 735d 739d 743f 841d 1099f
- effect on coagulation factor 115d 199e 776e
- - on prothrombin 182e 186e 189e 218e 264f 267d 269d 739d 775d 775e
- - on prothrombin and proconvertin 264f
- - on thromboplastin generation 199e 776e
- - *of vitamin* K_1 *255d 257d 263f 341d 350e* 355e 689f 844d
- - of vitamin P 360f 844d 948d
- excretion and blood level 232d 235d
- and gastro-intestinal resorption 264f 1235e
- hemorrhagic complications 708e 836f 948d 1092e 1105e
- identification by paper chromatography and iontophoresis 239e
coumarins
- identification by UV-spectra and by infra*red spectra 240e*
- metabolites in urine 239e
- pharmacology 181e 212e 221e 223e 227e 238e 739d 775e, see also Contents
- post partum 275d 726d 935f
- and protein fractions 410f
- selection of drug 686e 1234e
- therapeutic effects 778e
- therapy, and antibiotics 191e 511d 1088e
- - salicylate derivatives as counteractives 191e 358e
- and thrombelastography 595f 605f
- toxic effect 222e 229d 233d 235d 245d 250d 266d 778e 843d
cumachlor 235d
cumopyran, therapy in out patients 747e
cyclocumarol 248d

D

dextransulfat dosage 312d
diabetic gangrene and anticoagulants 1194e
diathesis, hemorrhagic see coagulopathy
dicuman thrombosis prophylaxis 948d
dicumarol
- analogues, laboratory and *clinical experiments* 212e
- and ac-globulin 739d
- immediate antidot 844d 845d
- and arterial thrombosis 1158f
- biotransformation 182e
- bleeding followed by embolism 967d
- blood level 235d
- blood plasma level and prothrombin response *182e 186e 739d*
- and coagulation factors 115d
- counteraction of vitamin K_1 and K_4 356e
- effect
- - *on coagulation 1086e*
- - on platelet 776e
- - on prothrombin time and blood saline coagulation time 218e
- compared with marcoumar and tromexan 698e 738d
- and gastric anacidity 264f
- and liver 1088e
- and loss of hair 860d
- *metabolism 181e 234d 856d*
- myotoxin-thromboplastin test 370d
- prophylaxis see thrombosis (prophylaxis)
- sensitivity in acute gastro-intestinal infections 1088e
- - under antibiotic therapy 1088e
- - in congestive heart failure 485d 1088e
- - in hepatic disease 1088e
- - influence of drugs 1088e

coagulation
– factor VII
– – determination »kinase time« 128d 804e
– – effect of coumarins 199d 776d
– – and marcoumar treatment 443d
– – and narcosis 59d
– – and operations 910d
– – and pregnancy 121d
– – proconvertin and G 23350 264f
– factor VIII
– – and coagulopathy 113d
– – antihemophilic factor A 67e
– – antihemophilic globulin 113d
– factor IX (Christmas factor)
– – and cardiac liver 486d
– – and coagulopathy 113d
– – antihemophilic factor B 67e
– factor X
– – and coagulopathy 113d
– and hibernation 144d
– and hyperadrenalism 477d
– inactivation ability of serum 128d
– index of Bancroft and thrombosis 436d
– inhibition by proteins 136d
– and internal disease 116e 437d
– intravascular, importance of fibrinogen and cellular elements 453e
– and lipid substances 1053e
– mechanism 24e 31e 46e 52d 66e 112d 158d 452e 1192e
– – hormonal influences 421e
– – and narcosis 59d 437d 495d
– – and nervous system 471e
– – and operation 437d 911d
– and peridural anesthesia 496d
– and pregnancy 120d 123f
– and pressoreceptor action 58d 145d
– and regulation 523d
– and respiration 54d
– and thrombosis 433d 911d
– and thrombophilia 461f
– time and age 463d
– – and antibiotic therapy 507d
– – determination see methods
– – influence of largactil 471e
– – and liver disease 116e
– – prae- and postoperative values 495d
– – prolongation by oxygen 54d
– – shortening by CO_2 54d
– – and stypturon treatment 88d
– – test in whole blood 780e
– total, according to Knuchel-Ebeke 911d
coagulogram 588d 912d
coagulopathy 113d
– and coagulation time determination 163d
co-factor, plasmatic of heparin 306f
cold injury
– and anticoagulants 1192e
cold injury
–
–
–
–
–
– and thrombocytopenia 430e
commissurotomy, mitral for recurring embolism 1178e
compound 48/80, activation of profibrinolysin 425e
compound 63, counteraction of vitamin K 355e
compressive dressing
– in pregnancy 895e
– and sclerosing treatment of varicous veins 598d
– in thrombosis sequelæ 982e 1006d
control of coumarines and derivatives
– by determination
– – of ac-globulin 739d
– – of spontaneous coagulation 292e 575f 842d
– – of factor VII 199e 443d 776e 813d 1223e 1224e
– – of factor X 115d 1217e 1224e
– – with heparin tolerance test 507d 793f 842d 1099f
– – of prothrombin-proconvertine (P-P-method) 213e 239e 1087e 1222e
– – of prothrombin 115d 151f 187e 189e 218e 225d 257d 259f 260e 262f 264f 266d 267d 685e 698e 739d 743f 746e 778e 803e 842d 906d 1087e 1099f 1216e
– – – by presentation of p. values in % of normal level by means of an index or by prothrombin time (discussion) 1219e
– – – with bed-side method 1221e
– – – after Fiechter modified 822d
– – – after Marbet and Winterstein 842d
– – – after Quick 576f 743f 791f 1216e
– – – with Russell's viper venom 580f 1087e
– – – after Szirmai (micromethod) 128d
of recalcification time 128d 906d
– by thrombelastography 595f 605f 800d
– by thrombus, aspect of 813d
control of action of heparin
– by determination
– – of antithrombin 303f 482d
– – of coagulation time 128d 842d 1228e
– – of the heparin activity of the urine 737d
– – of prothrombin 1229e
– – of recalcification time 151f 576f 791f
– – of retraction 577f 1226e
– by clinical observation 737d
– by thrombelastography 595f 605f 800d 810d 1224e 1228e
– by thrombus, aspect of 810d
control of action of heparinoids
– by determination of recalcification time 128d 906d

fibrinolysin
– inhibition
– – by serum from normal and cortisone treated guinea-pigs 422e
fibrinolysis 46e 92e 95e
– activation by tissue 99d 102d
– activity in pregnancy 121d
– ante mortem and post mortem 99d
– and age 464d
– determination 108d 441d
– experimental 560d
– and magnesium sulfate 99d
– and marcoumar therapy 442d
– and panthesin therapy 649d
– and phosphatase 132e 545f
– and prostate carcinoma 132e
– and sex hormones 134e 423e
– and shock 132e
– and thrombosis 441d 423e
– venous-arterial difference 104d
fibrinolytic
– system 75e 97e
– treatment of thrombosis and embolism 873f
frostbites and anticoagulants 1192e

G

G 23350 (sintrom)
– accidents 269d
– action 235d 245d 253d
– – compared with dicumarol, marcoumar, pyran and tromexan 258d 263f 266d
– chemistry 251d
– control see control
– distribution in organs 237d
– dosage 252d 257d 259f 259e 260e 262f 267d
– elimination 235d
– influence on coagulation factors 254d 257d 259f 261e 264f
– and proconvertine 264f
– tolerance 268d
– toxicity 251d
– – compared with phenylindanedione and tromexan 251d
– and vitamin K_1 *255d 257d 263f*
gangrene and anticoagulants 1192e

H

hair loss after anticoagulants see the different anticoagulants
heart see also cardiac and coronary arteries
– appendage amputation in mitral stenosis and mitral commissurotomy for recurring embolism 1173e 1178e
– artificial and anticoagulants 1185d
– cor pulmonale in acute embolism and indication for operation 671f
heart
– disease see also coronary arteries
– – and lipoproteins 1073e 1115e
– – occurence of thrombosis and embolism 473e
– – rheumatic
– – – and arterial embolism 1178e
– – – with embolic episodes, anticoagulant therapy 1102e
– – – with thrombotic episodes 704e
– disorders and thrombosis 473e 500e
– failure, congestive and dicumarol sensitivity 1088e
– – and thrombosis formation 481d
hemophilia 113d
hemorrhage see bleeding
hemorrhagic diathesis see coagulopathy
– hemostasis
– – mechanism of stypturon 84d
– – and platelets 83d
heparin
– α 288e
– β 288e
– activity and protamine-sulfate effect 303f 358e
– and adrenaline 471e
– antagonism to sympathetic nervous system 471e
– antithrombin 482d
– and antithrombin activity 303f
– and arterial thrombosis 1153f
– assay
– – in vivo-method 298e
– – whole blood method 298e
– – BP (British Pharmacopœa) method 301e
– blood level 282e 283e 759e
– in blood and tissue fluids 292e
– catabolism 857d
– characterisation by paper-chromatography 289e
– concentration in blood and disappearance 282e 756d 758e 759e
– cumulative effect 738d 758e
– disposal after injection 281e
– distribution in tissues 291e
– duration of action after injection 281e
– effect
– – on lipolytic enzyme system 1057e
– – on lipoproteins 1053e 1062f 1066e 1141f
– – on thromboplastic proteins 410f 1071e
– excretion 285e 737d
– – metachromatic activity of urine 285e 289e
– and heparinase 286e
– inactivation by ACTH 367d
– intolerance 847f
– – protective measures 852f 756d
– isolation 293e
– and myotoxin-thromboplastin test 370d
– native, physiology 287e

dicumarol
– therapy see the different diseases
– – control see control
– – hemorrhagic manifestations 836f 948d 1092e
– – hypersensibility in cardial decompensation 485d
– – long-term 743f 745e 1085e 1092e 1099f 1102e
– – and menadione sodium bisulfite 338e
– – in mitral valvular disease 1092e
– – onset of the therapy 739d
– – and platelet agglutination emboli 453e
– – and prothrombin 182e 186e 218e 341d 737d 739d
– – and vitamin K_1 338e 355e 688e 844d 845d
– vaso-activity 854d
– vessel-wall and experimental thrombosis 544f
dindevan, long-term therapy in out patients 747e
disulfid and coagulation 81e
drugs and dicumarol sensitivity 1088e

E

electrocardiogram and pulmonary embolism 672f
electrophoresis
– on paper 1062f 1080f
– Tiselius 1062f
embolism see also thrombosis
– and adrenocortical hormones 421d
– and anemia 1040d
– after anticoagulants 695d
– arterial, treatment with pelentan (tromexan) 1150f
– arterial and rheumatic heart disease 704e 1102e 1178e
– and arteriosclerosis 705e
– in blood capillaries 452e
– cerebral, therapy 703e 1164f
– and cholemic bleedings 869d
– death due to cholemic bleedings 869d
– diagnosis 535d
– distribution according to age 533d 542d 1034d 1040d
– distribution according to sex 532d 1029d
– electrocardiogram 672f
– frequency 530d 542d 954d 963d 1025d 1044d 1048d
– – in internal medicine 1021d
– and heart disease 704e 1102e 1173e 1178e
– and hyperadrenalism 475d
– lethality
– – in gynecology and obstetrics 1021d 1024d 1025d 1044d
– – in internal medicine 1021d 1024d 1025d
– – in surgery 963d 965d 1021d 1024d 1025d
– moment of occurrence 534d 924d 1040d
embolism
– morbidity
– – in gynecology and obstetrics 1007d 1017d 1024d
– – internal diseases 1024d
– – in surgery 1024d 1049d
– mortality 531d
– – and age 533d 542d 1048d
– – after anticoagulants 965d
– – in surgery 1021d 1032d 1047d 1049d
– – in obstetrics and gynecology 908d 915d 1008d 1010d 1012d 1015d 1021d 1033d 1038d
– and operation 1049d
– and primary diseases 536d 1039d
– prophylaxis
– – surgical 662f 968d 905d
– – mortal avoidance by conservative measures and dosage of anticoagulants 736d 968d
– and prothrombin level 579f
– – and mitral stenosis 1173e 1178e
– sequelæ see thrombosis (sequelæ)
– symptoms 610f 612f 671f
– therapy see also thrombosis therapy
– – with anticoagulants 690e 703e 726d 978e
– – fibrinolytic 873f
– – with hydergin and panthesin 651d
– – surgical 671f 676f
– and thrombelastography 601f
endocarditis lenta, endothelium phenomenon 1187d
endothelium, injury
– and pathogenesis of thrombosis 1151f
– and arterial thrombosis 548f
– and venous thrombosis 553f
exponentiator for calculation of coagulation values 171d
extraprotein, see protein

F

factor see coagulation factors and platelet factor
fibrin
– and coagulation 530d
– formation 46e 49e
fibrinogen 115d
– afibrinogenemia 113d
– depending of age 464d
– intravascular clotting 453e
– and operations 911d
– and pregnancy 123f
– and thrombophilia 461f
– and thrombosis 435d
fibrinokinase 92e 96e
fibrinolysin 96e
– inhibition
– – by salicylic acid and other agents 110d 422e 424e

fibrinolysin
– inhibition
– – *by serum from normal and cortisone treated guinea-pigs* 422e
fibrinolysis 46e 92e 95e
– activation by tissue 99d 102d
– activity in pregnancy 121d
– ante mortem and post mortem 99d
– and age 464d
– determination 105d 441d
– experimental 560d
– and magnesium sulfate 99d
– and marcoumar therapy 442d
– and panthesin therapy 649d
– and phosphatase 132e 545f
– and prostate carcinoma 132e
– and sex hormones 134e 423e
– and shock 132e
– and thrombosis 441d 423e
– venous-arterial difference 104d
fibrinolytic
– system 75e 97e
– treatment of thrombosis and embolism 873f
frostbites and anticoagulants 1192e

G

G 23350 (sintrom)
– accidents 269d
– action 235d 245d 253d
– – compared with dicumarol, marcoumar, pyran and tromexan 258d 263f 266d
– chemistry 251d
– control see control
– distribution in organs 237d
– dosage 252d 257d 259f 259e 260e 262f 267d
– *elimination* 235d
– influence on coagulation factors 254d 257d 259f 261e 264f
– and proconvertine 264f
– tolerance 268d
– toxicity 251d
– – *compared with phenylindandione and* tromexan 251d
– and vitamin K_1 255d 257d 263f
gangrene and anticoagulants 1192e

H

hair loss after anticoagulants see the different anticoagulants
heart see also cardiac and coronary arteries
– appendage amputation in mitral stenosis and mitral commissurotomy for recurring embolism 1173e 1178e
– artificial and anticoagulants 1185d
– cor pulmonale in acute embolism and indication for operation 671f
heart
– disease see also coronary arteries
– – and lipoproteins 1073e 1115e
– – *occurence of thrombosis and embolism* 473e
– – rheumatic
– – – and arterial embolism 1178e
– – – with embolic episodes, anticoagulant therapy 1102e
– – – *with thrombotic episodes* 704e
– disorders and thrombosis 473e 500e
– failure, congestive and dicumarol sensitivity 1058e
– – *and thrombosis formation* 481d
hemophilia 113d
hemorrhage see bleeding
hemorrhagic diathesis see coagulopathy
– hemostasis
– – *mechanism of stypturon* 84d
– – and platelets 83d
heparin
– α 288e
– β 288e
– activity and protamine-sulfate effect 303f 358e
– and adrenaline 471e
– antagonism to sympathetic nervous system 471e
– antithrombin 482d
– and antithrombin activity 303f
– and arterial thrombosis 1153f
– assay
– – in vivo-method 298e
– – whole blood method 298e
– – BP (British Pharmacopœa) method 301e
– *blood level* 282e 283e 759e
– *in blood and tissue fluids* 292e
– catabolism 857d
– characterisation by paper-chromatography 289e
– *concentration in blood and disappearance* 282e 756d 758e 759e
– cumulative effect 738d 758e
– disposal after injection 281e
– distribution in tissues 291e
– *duration of action after injection* 281e
– effect
– – on lipolytic enzyme system 1057e
– – on lipoproteins 1053e 1062f 1066e 1141f
– – *on thromboplastic proteins* 410f 1071e
– excretion 285e 737d
– – metachromatic activity of urine 285e 289e
– and heparinase 286e
– inactivation by ACTH 367d
– *intolerance* 847f
– – protective measures 852f 756d
– isolation 293e
– and myotoxin-thromboplastin test 370d
– *native, physiology* 287e

heparin
- nature in tissues 287e
- physiology 281e
- and plasmatic thromboplastin 308f
- post partum 932f
- secretion 293e
- solubility 289e
- therapy
- - and allergic reactions 757d 846d 847f 857d
- - and antibiotics 858d
- - of arterial thrombosis 1153f
- - of arteriosclerosis 1072e 1135d 1140d 1239e
- - cerebral vascular accidents 709e
- - control see control of action
- - dosage 722e 736d
- ephedrin addition 758e
- - general remarks 684e
- - and hemorragic accidents 724e 727d 836f 846d 1123d
- - and hypertonia 1072e 1079d 1121d 1125d 1130d
- - local 763d 767d 770d
- - - intraarterial 763d 767d 770d 1153f
- - - intramuscular 756d 760e
- - - intraspongious 763d 767d 770d
- - - intravenous 759e 763d 767d 770d
- - - subtendineal 770d
- - - with automatic syringe 771d
- - and loss of hair 858d 860d 1123d
- - and nervous system 471e
- - and platelet agglutination emboli 453e
- - in pregnancy 726d
- - principles 721e
- - recurrence of the thrombotic process 723e
- - and retraction values 809d
- - side effects 757d 846d 857d 957d 1123d
- - subcutaneous 758e
- - therapeutic range 684e 736e
- - thrombotic sequelæ 978e
- - in thrombo-embolism 723e 731d 735d
- - of thrombosis of the central vein 1167d
- - and thrombelastography 595f 605f 800d 810d
- - and thrombus 810d
- tolerance
- - and antibiotics 507d
- tolerance test see also methods
- - - and anticoagulant therapy 791f
- - - and coagulability 789f
- - - and different coagulation factors 784f
- - - following operations 911d
- - - interpretation of results 794f
- - - in vitro and thrombosis 152f 436d 784f 793f

heparin
- tolerance test
- - in vitro and thrombosis
- - in vivo 436d 615f 783f
- - in whole blood 507d 575f
- vaso-activity 315d 855d
- and vessel wall 544f
- and wound healing 857d
heparin Vitrum see heparin
heparinization, isolated 765d
heparinoids
- and antibiotics 858d
- control see control of action
- dosage 313d
- evaluation, method of 311d
- and loss of hair 863d
- and myotoxin-thromboplastin test 371d
- and platelet adhesivity 313d
- and thrombin fibrinolysis 313d
- and thrombus 811d
toxicity 863d
- vaso-activity 855d
hepatitis see liver disease
hesperidin 699e
- phosphorylated
- - action on coagulation 328e
- - action on coagulation factors 699e
hibernation
- and coagulation factors 144d
- in myocardial infarction and anticoagulant treatment 1117f
hirudoid
[illegible]
[illegible] and thrombosis 548f 553f
- - and venous thrombosis 555f
- vessel walls in experimental thrombosis and anticoagulants 543f 567e
- morphology of thrombolysis 560d
- thrombosis in arterial wall 547e
hormone(s)
- ACTH see adrenocorticotropic hormone
- adrenaline
- - antagonistic action on heparin 471e
- - effect on coagulation 470e
- - excretion after traumata and operation 471e 472e
- adrenocorticotropic
- - action on coagulation 421e
- - and heparin inactivation 367d
- - and thrombo-embolism 421e
- - and thrombus 568e
- cortisone, effect on coagulation 421e
- - effect on fibrinolysin 422e
- noradrenaline, excretion, postoperative 471e
- - excretion and trauma 472e
- sexual and fibrinolysis 134e 135e

hydergin
- therapy of pulmonary embolism 651d
- thrombosis treatment 645d 652d
hypertonia see also arteriosclerosis
- heparin treatment and side-effects 1072e 1079d 1121d 1125d 1130d
hypoprothrombinemia see prothrombin

I

indanedione(s) see also phenylindanedione
- action mechanism 181e
- antibacterial activity 271e
- counteractives 351e
- drug selection 686e
- effect of vitamin K_1 689e
- hypoprothrombinemic activity 223e
- pharmacology 181e 225e
- structural formula 225e
- therapy, general remarks 685e
indanetrione 194f
infant see nurse-child
infarction see coronary arteries
infection, gastrointestinal and dicumarol sensitivity 1088e
iron deficiency and thrombosis 467d
- therapy and vasculopathy 1205d
irradiation effect
- on platelet agglutination, thrombi and emboli 453e
- and prothrombin 1200d
- and tromexan treatment 1201d

K

kinase time determination 128d

L

largactil
- and coagulation time 471e
- and prothrombinopenia 471e
lethality, see embolism
lipids
- action of heparin on 1062f
- action of heparine-lipocaic combination on the metabolism of lipids 1141f
lipolytic enzyme system 1057e
lipoprotein(s)
- and atherosclerosis 1053e 1115e
- and coagulation process 1053e
- and coronary artery disease 1072e 1115e
- density 1055e
- and heart disease 1073e 1115e
- level
- - and diabetes mellitus 1059e
- - essential hyperlipemia 1059e
lipoprotein(s)
- level
- - influence of age 1058e
- - influence of sex 1058e
- - and myxedema 1059e
- - and nephrotic syndrom 1059e
- - and xanthelasma 1059e
- - and xanthoma tendinosum 1059e
- - and xanthoma tuberosum 1059e
- metabolism 1053e
- - and heparin 1053e 1066e
- physical chemistry 1053e
- Svedberg unit 1055e
liquemin see heparin
liquor folliculi, action on coagulation 334f
liver disease (obstruction, hepatitis, jaundice, cirrhosis, stasis)
- - and coagulation disturbance 116e
- - and coagulation factors 481d 486d
- - and coagulation time 118e
- - and dicumarol sensitivity 1088e

M

magnesium sulfate and fibrinolysis 99d
marcoumar see also coumarins
- action on prothrombin 270d 347d 349d 944d
- bleeding, therapy of 844d 948d 956d
- capillar toxicity 843d 949d 953d
- control see control of action (coumarins)
- effect on liver 349d
- effectiveness compared with dicumarol and tromexan 698e 738d
- excretion in mother milk 275d 928d
- and G 23350 264f
- prophylaxis and therapy of thrombosis 698e 814d 905d 921d 943d 955d
- therapy
- - and antibiotics 511d
- - bleeding 347d 843d 846d 906d 949d 956d
- - clinical experiments 697e
- - dosage 698e 843d 943d
- - and loss of hair 906d
- - and menadione sodium bisulfite 338e
- - and nursing 275d 726d
- - in pregnancy 727d
- - and profibrinolysin, thrombininhibitor, antithrombin 442d
- - with tromexan combination 698e 739d

- and marcoumar therapy 338e
menstruation cycle and protamin sulfate 334f
meso-inositol
- action on coagulation 331f
- associated with tromexan 331f

method
– accelerin determination 152f
– BP (British Pharmacopoea) for heparin assay 301e
– Bergquist chamber, determination of coagulation time 300e
– of Charles and Scott for heparin isolation 293e
– clotting index of Bancroft 436d
– cinephoto recordings for intravascular phenomena 377e
– determination
– – of antithrombin 441d
– – of clotting factors 1234e
– – – with an exponentiator 171d
– – – by microdosage 150f
– – – with a pocket thermostate 168d
– – of clotting time 128d 584d
– – of inactivation capacity of serum 128d
– – of kinase time (factor VII) 128d
– – onset of clotting of Studer-Winterstein *829d*
– – of potential fibrinolytic activity 442d
– – of prothrombin-factor VII-complex 1222e
– – of prothrombin and proconvertin see method of Owren and Aas
– – of prothrombin time
– – – bed-side method 1221e
– – – of Fiechter (modification) 822d
– – – of Marbet-Winterstein 842d
– – – of Quick 460f 1216e
– – – Szirmai's micro-method 128d
– – – with venom of vipera Russellii 580f
– – by quantitative measuring of fibrinolytic agents after Studer-Winterstein 829d
– – of recalcification time 128d
– – of the retraction
– – – after Fonio 161d 809d 1226e
– – – after Fonio modified by Mandel 577f *1226e*
– – of thrombininhibitor 441d
– of Ebecke-Knuchel for nephelometric determination of coagulation 911d
– of Hartert (thrombelastography) for coagulation control and anticoagulant control 590f 606d 780e 799d 810d
– heparin tolerance test 911d
– – in vitro 436d
– – in vivo 298e 436d 842d 901d
– – in whole blood 289e 507d 911d
– of Howell 151f 576f
– of Lee-White for coagulation time determination 292e 842d
– – – modified by Mandel 575f
–
measuring 285*e*
method
– of Monkhouse-Jaques for *heparinase 283e*
– of Owren and Aas for determination of combined effect of prothrombin and proconvertin (P-P method) 65e 213e 339*e* 1085e 1222e
– *Studer-Winterstein for thrombin 829d*
– of Thivolle (Quick modification) 576f
– thrombin time determination 128d
– – with toluidin blue 128d
– USP XIV for heparin assay 298e
mitral commissurotomy with appendage amputation in recurring embolism 1173e 1178e
Mohelsky, syringe of M 772d
morbidity see embolism (morbidity)
mortality see also embolism (lethality, mortality)
– general 1029d
– in gynecology 1012d 1016d 1023d 1038d 1044d
– in obstetrics 1010d 1015d 1023d 1044d
– operative *1031d*
– in surgery and internal medicine *1021d* 1031d *1047d*
myocardial infarction see coronary arteries

N

nervous system
– – and coagulation 471e
– – and heparin therapy 471e
neodym see rare earths
nor-adrenaline see hormones
nurse-child and treatment of the mother with coumarin 935f

P

pancreatic lesions associated with thrombophlebitis migrans, effect of trypsin and chymotrypsin 489e
panthesin,
– thrombosis treatment 644d
– treatment of pulmonary embolism 651d
parahemophilia 113d
pelentan see tromexan
phase-contrast microscopy of blood 168d
phenylindanedione (P.I D)
– biotransformation *182e*
– chemical structure 194f
– control see control
– effect
– – on blood coagulation 1086e
– – on prothrombin and plasma proconvertin 1086e
– – on prothrombin time and blood saline coagulation time 218e
– – on thromboplastin generation 200e
– resistance 1114e

phenylindanedione
– therapy see also the different diseases
– – and allergy 1114e
– – and antibiotics 1088e
– – in arteriosclerosis obliterans 1113e
– – and bleedings 859d
– – and platelet agglutination emboli 453e
– – and prothrombin response 187e
– – toxic reactions 181e
– – and vitamin K_1 355e
– – and vitamin K_4 355e
– thrombosis prophylaxis 487d
phlebectomy see thrombosis (treatment surgical)
phlebitis see thrombosis
phlebography
– of the lower extremities 630d
– pelvic,
– – by ischiatic way 619f 625f
– – by trochanteric way 625d
– – by uterine way 628f
– of portal vein 636f
– and sequelæ of thrombosis 985f *989f* *1004d*
physiopathology see thrombosis, venous
placenta separation and fibrinogen 123f
plasma
– citrated, stability 152e
– co-factor, plasmatic, classification 34e
– oxalated, stability 152e
plasmin see fibrinogen and coagulation factor
plasminogen see coagulation factor
platelet
– adhesive power and heparinoid-action 313d
– and age 464d
– agglutination and blood stanching 83d
– – emboli and dicumarol 453e
– – – and heparin 453e
– – – and phenylindanedione 453e
– – – and tromexan 453e
– – and irradiation 453e
– – and thrombosis 490d
– conglutination and styptūron 84d
– – and thrombin 491d
– co-factors, classification 34e
– dicumarol effect 776e
– factor 34e 67e
– thrombi and hypoprothrombinemic agents 453e
– and thrombosis 394f 402f 434d 453e 490d 577f
– and trauma 430e
post partum
– and anticoagulants, influence on nurse-child 275d 499e 726d 935f
– and heparin 932f 1249d 1250d
– and protein-reactions 830f
pregnancy
– and coagulability 123f
– and coagulation 120d
pregnancy
– and heparin therapy 726d
– and thrombosis prophylaxis 895d
proaccelerin see coagulation factor V
proconvertin see coagulation factor VII
profibrin 529d
profibrinolysin
– activated by compound 48/80 425e
– determination 441d
– and marcoumar therapy 442d
– and thromboembolism 441d
progressive-antifibrinolysin 110d
progressive-antithrombin 110d
prophylaxis see corresponding disease
prostate metastatic carcinoma and fibrinolysis 132e
prostatectomy and prophylaxis of thromboembolism 966d
protamin 362d 765d
– shock 139d
protaminsulfate
– and heparin 303f 358e 410f
– antifibrinolysin effect 365d
– antitrypsin effect 365d
– and menstrual cycle 334f
– and recalcification time 364d
– and thrombin-time 363d
– and thrombocid 309f
– and thromboplastin-time 362d
– toxicity 140d
protein(s)
– alarm extraprotein and thrombosis 616f *831f*
– fraction and coumarins 410f
– in plasma and thrombophilia 461f
– in plasma and thrombosis 464d 615f
prothrombin
– proconvertin 65e 213e 339e 1086e
– and antibiotics 191e 507d
– deficiency in liver diseases 116e
– and dicumarol therapy 739d
– fluctuation during therapy 186e
– and G 23350 257d 264f 267d
– *hypoprothrombinemia*
– – comparative study of effect of different
– – and largactil 471e
– – and thrombosis 579f
– – after coumarins 257d 267d 740d
– and irradiation 1200d
– after operations 910d
– and panthesin therapy 647d
– and peridural-anesthesia 496d

method
- accelerin determination 152f
- BP (British Pharmacopoea) for heparin assay 301e
- Bergquist chamber, determination of coagulation time 300e
- of Charles and Scott for heparin isolation 293e
- clotting index of Bancroft 436d
- cinephoto recordings for intravascular phenomena 377e
- determination
- - of antithrombin 441d
- - of clotting factors 1224e
- - - with an exponentiator 171d
- - - by microdosage 150f
- - - with a pocket thermostate 168d
- - of clotting time 128d 584d
- - of inactivation capacity of serum 128d
- - of kinase time (factor VII) 128d
- - onset of clotting of Studer-Winterstein 829d
- - of potential fibrinolytic activity 442d
- - of prothrombin-factorVII-complex 1222e
- - of prothrombin and proconvertin see method of Owren and Aas
- - of prothrombin time
- - - bed-side method 1221e
- - - of Fiechter (modification) 822d
- - - of Marbet-Winterstein 842d
- - - of Quick 460f 1216e
- - - Szirmai's micro-method 128d
- - - with venom of vipera Russellii 580f
- - by quantitative measuring of fibrinolytic agents after Studer-Winterstein 829d
- - of recalcification time 128d
- - of the retraction
- - - after Fonio 161d 809d 1226e
- - - after Fonio modified by Mandel 577f 1226e
- - of thrombininhibitor 441d
- of Ebecke-Knuebel for nephelometric determination of coagulation 911d
- of Hartert (thrombelastography) for coagulation control and anticoagulant control 590f 606d 780e 799d 810d
- heparin tolerance test 911d
- - in vitro 436d
- - in vivo 298e 436d 842d 901d
- - in whole blood 289e 507d 911d
- of Howell 151f 576f
- of Lee-White for coagulation time determination 292e 842d
- - - modified by Mandel 575f
-
measuring 285e

method
- of Monkhouse-Jaques for heparinase 283e
- of Owren and Aas for determination of combined effect of prothrombin and proconvertin (P-P method) 65e 213e 339e 1085e 1222e
- Studer-Winterstein for thrombin 829d
- of Thivolle (Quick modification) 576f
- thrombin time determination 128d
- - with toluidin blue 128d
- USP XIV for heparin assay 298e
mitral commissurotomy with appendage amputation in recurring embolism 1173e 1178e
Mohelsky, syringe of M 772d
morbidity see embolism (morbidity)
mortality see also embolism (lethality, mortality)
- general 1029d
- in gynecology 1012d 1015d 1023d 1038d 1044d
- in obstetrics 1010d 1015d 1023d 1044d
- operative 1031d
- in surgery and internal medicine 1021d 1031d 1047d
myocardial infarction see coronary arteries

N

nervous system
- - and coagulation 471e
- - and heparin therapy 471e
neodym see rare earths
nor-adrenaline see hormones
nurse-child and treatment of the mother with coumarin 935f

P

pancreatic lesions associated with thrombophlebitis migrans, effect of trypsin and chymotrypsin 489e
panthesin,
- *thrombosis treatment 644d*
- treatment of pulmonary embolism 651d
parahemophilia 113d
pelentan see tromexan
phase-contrast microscopy of blood 168d
phenylindanedione (P.I.D.)
- biotransformation 182e
- chemical structure 194f
- control see control
- effect
- - on blood coagulation 1086e
- - on prothrombin and plasma proconvertin 1086e
- - on prothrombin time and blood saline coagulation time 218e
- - on thromboplastin generation 200e
- resistance 1114e

thromboeid
- allergic reactions 857d
- bleeding incidents 906d
- control see control of heparinoids
- depot 1159f
- dosage 313d
- effect on retraction time and on antithrombin activity 357e
- and fatal embolism 922d
- and heparin 309f
- and loss of hair 860d 906d
- side effects 853d
- study in vitro and in vivo 309f 310f
- treatment of thrombosis 310f 957d
- vasoactivity 315d
thrombocytopenia and valence of retraction 162d
thrombodym 324d
- action on coagulation 357e
- and bleedings 948d 950d
- and loss of hair 860d
- prophylaxis of thromboembolism 948d 955d
thrombo-embolism see embolism and thrombosis
thrombogram 588d
thrombokinase see thromboplastin
thrombolysis see also fibrinolysis 92e
- and blood gases 109d
- morphology 560d
- trypsin effect 571e
thrombophilia 457d 463d 481d 495d 503d 925d
- amniotic liquid and coagulation 127d
- and coagulation 461f 584d
- and coagulation index of Bancroft 436d
- diagnosis 392f 395f 590f
- in drug allergy 520d
- evolution 459f
- in hyperadrenalism 475d
- and metabolism disturbances of the organism 459f
- and plasma proteins 461f
- and prothrombin level 460f
- and thrombelastography 590f 606d 799d
thrombophlebitis see thrombosis
thromboplastic factors 68e see also platelet factors
- proteins and heparin effect 1071e
- - and lipids 1071e
thromboplastin (= thrombokinase)
- activity and development of thrombosis 799d
- activity in pregnancy 120d
- and coagulation 55d 435d
- effect of coumarins 199e 201e 203e 776e
- effect of meso-inositol 332f
- effect of phenylindanedione 200e 203e
- effect and local thrombosis 431e
- formation 69e 113d 200e
thromboplastin
- plasmatic and heparin 308f
- production 822d
- - generated from platelet suspension 200e
- specifity
- - individual 822d
- - of the species 822d
- stability 153e
- time
- - and cardial failure 482d
- - and protamin 362d
thrombosis
- of the arteries see also arteriosclerosis and atheromatosis 477d
- arterial, and antihistaminica 1152f
- - of carotids 396e
- - cerebral, therapy 703e 1164f
- - coronary see coronary arteries
- - diagnosis by arteriography 630d
- - and endothelium 548f
- - function 618f
- - hyperadrenalism 477d
- - localisation 630d 1162d
- - mural 547e
- - pathogenesis 1151f
- - treatment with anticoagulants 1158f
- - - with intraarterial heparin 1151f 1154f
- - - with pelentan 1150f
- venous 446e 477e 487e 503d 537d 619f 625f 641f 668f 726d 768d 977e
- - and ac-globulin 435d, see also factor V
- - and action of adrenocorticotropic hormones 421e
- - and age factor 463d 902d 1034d 1040d
- - and alarm extraprotein 616f 831f
- - and allergy 516d
- - and alteration of vessel wall 463d 528d 543f 555f 565e
- - and anemia 467d 501e 1040d
- - of ano-rectal tract 677e
- - anatomy, pathologic 475d 527d 547e 560d 569d
- - and antithrombin 436d 441d
- - and arteriosclerosis 705e
- - and bio-electric phenomena 415e
- - in blood capillaries 452e
- - and blood circulation 403f
- - and blood coagulability 393f 433d 441d 579f 662f 800d
- - and blood pressure 502e
- - and blood sedimentation rate 501e
- - and carcinoma, visceral 487e
- - and cardiac disease see heart and coronary arteries
- - of central retinal vein 1167d 1171e
- - and change of coagulation 800d
- - and change in vessels 463d 528d 543f 555f 565f

prothrombin
- potential
- - and age 463d
- - and cardiac decompensation 481d
- - and cardiac recompensation 487d
- - and death by embolism 868d
- - and thrombelastography 810d
- - and thrombus 810d
- and trauma 429e
- response to different anticoagulants 186e 189e
- - to coumarins together with antibiotics and salicylates 191e 507d
- - to dicumarol 182e 187e 188e 739d
- - to marcoumar 740d
- - to phenylindanedione 187e 218e
- - and regulation by anticoagulants 189e
- - to tromexan 187e 190e 218e 267d 740d
- - to warfarin 205e
- and rutin 361f
- test and thrombophilia 460f
- time
- - and blood-saline coagulation time 218e
- - determination, general remarks 685e
- - - see also under control of coumarins and method
- - and phenylindanedione 187e 218e
- - and thromboplastin 823d
- - and venostasin effect 899d
- and thrombosis 435d
prothrombinase see coagulation factor VI

R

rare earths
- anticoagulant activity 319d 327d
- control see control
- and loss of hair 860d
- and hemorrhage 950d
- and prophylaxis of thrombosis 948d 955d
- *toxicity 323d 327d*
recalcification time see also method
- and contact effect 158d
- and peridural anesthesia 496d
- and protamin 364d
- and venostasin medication 899d
rodenticid 235d 244d
- test 245d
rutin see vitamin P

S

sclerosing treatment see varicous veins
sequelae see under thrombosis
sex-hormones see hormones
shock, vaccinic
- and arteritis 877f
- and *thrombosis 874f*
sintrom see G 23350
sotradecol 898d
stress
- and bleeding time 422e
- and coagulation 367d
- and thrombosis 421e
stypturon
- and hemostasis 84d
- and platelet agglutination 83d
Svedberg unit see lipoproteins
synonyms of clotting factors 53d 67e

T

tachostyptan 822d
threone 36e
thrombelastography 780e 1224e
- and anticoagulants 595f 605f 814d
- behaviour after operations 600f 911d
- behaviour in thrombosis 436d 597f 606d 799d
- and heparin 810d
- and heparinoids 811d
- and marcoumar 814d
- in prophylaxis and treatment of thrombosis 606d 799d
- and prothrombin potential 810d
- and pulmonary infarction 601f
- *and source of errors 599f*
- and thrombophilia 590f
- and thrombus 810d
thrombin
- action and thrombogenesis 490d
- bio-thrombin 40e
- degradation reaction in thrombosis 436d
- effect
- - in animals treated
- - - with enzyme preparations 425e
- - - with protease *inhibitor 424e*
- - - with salicylic acid 424e
- - - with trypsin 425e
- - - with versene 426e
- - of enzymes 424e
- - of salicylated derivatives 358e
- and fibrinolysis and action of heparinoids 313d
- formation 71e
- inactivation 493d
- *inhibitor in cardial failure 482d*
- - determination 441d
- - during operations 911d
- - and marcoumar treatment 442d
- - in peridural anesthesia 496d
- - in thrombosis 441d
- - and venostasin treatment 899d
- and lethal dose 50% *(LD 50) 426e*
- and plasma time 128d
- time
- - and protamin 363d
- - with toluidin blue 128d

thrombosis
– venous
– – sequelæ
– – – evaluation 984f
– – – heparin treatment 978e
– – – pathogenesis 387f 665f
– – – phlebography 985f 989f 1004d
– – – prevention 724e
– – – resorption of radio-iodine 1004d
– – – second stage treatment 981e
– – – surgical management 664f 988f 993f 999e
– – – treatment with compressive bandage 1006d
– – – vasculat treatment 1003d
– – service 750e
– – spasm of veins 387f
– – and stress 421e
– – superficial 641f 665f
– – – and endothelium 555f
– – symptoms 387f 575f 597f 608f 609f 614f 616f 831f 884f
– – therapy
– – – with anticoagulants 669f 683e 694e see also under different anticoagulants
– – – with antihistaminica 646d 1113e 1152f
– – – with bed-rest 736d
– – – with butazolidin 656d 659d
– – – with compressive bandage 641f 657d 659d 889f 892f 978e
– – – conservative 978e
– – – with coumarins 216e 257d 265d 499e 685e 698e 726d 731d 735d 739d 743f 836f 814d 846d 1099f 1102e
– – – with coumarins, bleeding 836f 843d 846d 906d 948d 950d 1092e
– – – fibrinolytic 138d 410f 489e 873f 1159f 1171e
– – – with heparin 216e 404f 499e 617f 684e 723e 726d 731d 756d 763d 767d 770d 795d 836f 846d 858d 860d 932f 957d 978e 1102e
– – – – allergic reactions 846d 847f 857d
– – – – bleeding 728e 836f 846d 1123d
– – – – loss of hair 858d 860d
– – – with heparinoids 310f 848d 858d 860d
– – – with panthesin 644d
– – – long term 743f 1099f
– – – in out patients 745e
– – – with phenylindanedione 216e 617f 859d
– – – – allergic side effect 1113e
– – – short term 689e
– – – specific 978e 979e
– – – surgical management 642f 661f 668f 677e
– – – by sympathetic paravertebral blocking 644d 893f
– – – with thrombodym 325d 327d 948d 957d

thrombosis
– venous
– – therapy
– – – and thrombelastography 595f 605f
– – – with trypsin 489e 1171e
– – and *thrombin inhibitor 441d*
– – and thromboplastin 435d
– – and thrombosis team 1254d
– – typ 536d 1027d
– – and vaccinic shock 874f
thrombostop 811d
thrombovetren 315d
thrombus
– and anticoagulant control 809d
– formation 83d 527d
– – and hemorrhage 454e
– – in vivo 377e 385e
– genesis 492d
– and heparin 809d
– and heparinoids 811d
– localisation 527d
– lysis 544f
– and marcoumar 813d
– mobilisation 539d
– morphology 560d
– organisation 539d
– – experimental studies 565e
– – histological studies 565e
– – radiographical studies 565e
– and prothrombin potential 814d
– recanalisation 539d
– – effect of ACTH 568e
– – effect of anticoagulants 567e
– – effect of trypsin 571e
– – experimental studies 565e
– and thrombelastography 810d
– white 392f
tomorin 245d
– and prothrombin formation 270d
trauma
– and anticoagulants 1192e
– local
– – alterations of coagulation factors 428e
– – effect on plasma prothrombin level and coagulation factors in animals 429e
– – effect on platelets 430e
– – and thrombosis 428e
treburon 863d
tromexan see also coumarins
– acid 233d
– anticoagulant activity 220d
– and atheromatosis, experimental 1146f
– biotransformation 182e
– blood level following oral application 234d
– blood saline coagulation time and prothrombin time 218e
– *counteraction of vitamin* K_1 *231d 255d 346d* 355e

thrombosis
– venous
– – and cholesterinemia 413f
– – and coagulation factors 436d 441d 488e
– – and *coagulation time 436d*
– – after deliveries and operations 918d 1040d
– – determination of duration 539d
– – diagnosis see also symptoms
– – – by phlebography 619f 625f 625d 628f *630d 636f*
– – – with coagulogram *investigations 588d*
– – – hematological 575f
– – – by thrombelastography 606d 918d
– – disposition see thrombophilia
– – and early ambulation see thrombosis (prophylaxis)
– – and embolism see embolism
– – and embolism in patients with cardiac disease *473e*
– – evolution 387f 537f
– – experimental 331f 543f 561d
– – – and proteins under anticoagulant treatment 410f
– – – and vessel walls under anticoagulant treatment 543f
– – and fibrinogen 435d
– – and fibrinolytic system 421e 441d
– – frequency see also embolism (morbidity *and mortality)*
– – – after and without anticoagulant prophylaxis 951d *959e*
– – – after internal disease 1026d
– – – and nutrition 1047d
– – – after operations and deliveries 499e 612f 690e 883f 925d 927d 932f 954d 977e 1026d 1042d
– – – after unaimed prophylaxis 904d 927d
– – – after radium treatment 1042d
– – and heparin-tolerance test 436d 615f see also heparin
– – and icterus 868d
– – and infections 488e 501e 529d 540d
– – and iron deficiency 467d
– – localisation 536d 630d 1040d 1162d
– – local and cold injury 428e
– – local and drug allergy 516d
– – local and thromboplastin effect 431e
– – *migrans 446e 487e*
– – and operations 499e 611f 690e 937f
– – opsonisation *401f*
– – pathogenesis 387f 391f 401f 433d 459f 463d 467d 470e 475d 481d 490d 495d 499e 503d 516d 522d 527d 543d 543f 553f 579f 611f 925d 931f 972e 977e 1040d 1042d 1151f
– – – see also coagulation and thrombophilia
– – of pelvic veins 619f 625f 728d 769d
– – physiopathology 386f 391f 609f

thrombosis
– venous
– – and platelets 394f 402f 434d 577f
– – *of portal vein 636f*
– – and profibrinolysin 441d
– – prophylaxis 92e 487d 905d 963d 979e 1045d 1246d
– – – with anticoagulants see also different anticoagulants
– – – with athrombon 487d
– – –
– – –
– – –
895d 1251d
– – – with coumarin derivatives 267d 842d 905d 919d 922d 937f 943d 948d 954d 955d 966d 1050d
– – – with depot-thromboeid 905d 966d
– – – with depot-thromboeid, bleeding incidents 906d
– – – with depot-thromboeid, loss of hair 906d
– – – with diet 885f
– – – by early ambulation 499e 885f 889f 896d 905d 926d 1041d
– – – with gymnastics in bed 905d 931f 1252d
– – – with hemodynamic measures 905d
– – – with heparin 493d 756d 919d 932f 954d
– – – with heparinoids 905d 954d 966d
– – – with hirudoid 952d
– – – indications 919d 1250d
– – – by irradiation with UV 885f
– – – *with marcoumar, bleeding accidents* 906d
– – – with marcoumar, and nursing 928d
– – – with phenylindanedione derivatives *487d*
– – – onset 922d 926d 955d 1249d
– – – in pregnancy *895d*
– – – after prostatectomy 966d
– – – and prothrombin level 435d
– – – with rare earths 954 d
– – – by sclerosing of varicous veins 896d
– – – and thrombelastography 436d 799d
– – – and thrombin degradation reaction *436d*
– – – with thromboeid 905d
– – – with thrombodym 325d 327d 948d
– – protection in cardiac failure 487d
– – and proteinemia 410f 413f 464d 615f 831f
– – and prothrombin 435d 579f
– – recurrent, anticoagulant therapy 745e 1102e
– – remote, infectious 503d
– – sequelæ 387f 665f 724e 971e 976e 984f 1003d
– – – in certain Swedish districts 971e
– – – conservative treatment 978e 736d

tromexan
– effectiveness compared with dicumarol and marcoumar 698e 739d
– and encephalomalacia 1165f
– excretion into mother-milk 275d
– hypersensibility in cardiac decompensation 485d 1088e
– and marcoumar therapy 698e 739d
– and meso-inositol 331f
– metabolism 183e 238e
– metabolites, identification 239e
– metabolites in urine 239e
– prophylaxis 937f
– therapy 731d 739d 746e 860d 906d
– – bleeding 906d 1105e
– – control 906d see also control
– – indication 731d
– – in out patients 746e
– – and irradiation 731d
– – and loss of hair 860d 906d
– – and platelet agglutination emboli 453e
– – and thromboplastin generation 203e
trypsin
– effect in thrombophlebitis migrans with pancreatic lesions 489e
– effect upon thrombus recanalisation 571e
– and thrombin 425e
– treatment, contraindications 1172e
– – of thrombosis of the central retinal vein 1171e

V

varicous veins, air-block technique 898d
– – indication 895d
– – sclerosing treatment 895d 898d
vascular cerebral accidents, anticoagulant therapy 709e 1164f
– damage and coumarins 843d 948d
– – and rutin therapy 361f 843d 948d
– diseases, iron therapy 1205d
vascular
– lock, localisation 1162d
– wall, changes, depending of age 465d
– – – thrombosis formation 465d 528d 538d
vasoactivity of dicumarol 854d
– of heparin 315d 854d
– of heparinoids 855d
– of thrombocid 315d 854d
– of thrombodym 325d
– of thrombovetren 315d
venostasin
– and coagulation 899d
versene 426e
vessel changes in experimental thrombosis under anticoagulant action 543f
– – in superficial thrombosis 555f
vitamin K_1
– and antibiotics 650d
– and coumarins 231d 255d 257d 263f 338e 341d 346d 350e 355e 689e 807e 844d
– and hypoprothrombinemia 338e 358e 689e 946d
– and liver 341d
– optimal effective dose 689e
– and phenylindanedione 355e
– and prothrombin formation 115d 269d 844d
vitamin P
– and anticoagulants 360f
– antihyaluronidase activity and action on prothrombinemia and capillaries 361f
– and experimental embolism 521d
– therapy of vessel injuries in coumarin treatment 361f 948d

W

warfarin
– sodium 194f 205e 244d
– – characteristics 206e
– – structural formula 207e
– – therapeutic dosage 206e
– therapy and prothrombin response 208e

3. Les *ulcères* s'accompagnent, eux aussi, d'altération des veines superficielles, mais cette fois ce ne sont pas les petites veines dermiques qui sont intéressées, mais les gros collecteurs sous-cutanés qui montrent régulièrement une forte endophlébite surtout en dessous de l'ulcère. C'est la raison pour laquelle nous associons leur extirpation à la phlébectomie sur la veine profonde.

4. Il y a plusieurs années déjà nous avons remarqué que le sang des veines efférentes de l'ulcère est anormalement riche en oxygène. Parfois il en renferme autant que le sang artériel, fait qui traduit sans aucun doute une anoxie tissulaire.

Nous en avons trouvé une preuve supplémentaire en prélevant au voisinage des ulcères de la peau dont nous avons étudié la consommation en oxygène grâce à l'appareil de Warburg. Elle consomme en moyenne 2 fois à 2½ fois autant que la peau normale, alors que la consommation d'une peau d'artéritique est considérablement réduite.

5. Ce sont ces faits qui nous ont amenés à rechercher au niveau des ulcères post-phlébitiques des shunts artério-veineux périphériques, susceptibles de détourner une partie du sang de sa traversée normale par le système capillaire. Par une étude sério-artériographique approfondie, nous sommes parvenus à les visualiser dans la majorité de nos cas et nous avons pu mettre en évidence des communications directes entre les artères et les veines périphériques court-circuitant les capillaires.

Ainsi donc, sans pouvoir donner dès à présent une explication complète et entièrement satisfaisante de la pathogénie des séquelles postphlébitiques et de leur caractère essentiellement récidivant, nous pouvons cependant affirmer qu'elle est infiniment plus complexe qu'il le paraissait a priori et que, en dehors de la stase et des modifications hémodynamiques qu'elle entraîne, des facteurs d'une autre nature jouent également un rôle important.

Fontaine, R., et *Redon, H.* Rapport. 49e Congr. franç. Chir. Paris 1946. – *Fontaine, R.*, *Mandel, P.*, et *Apprill, G.* J. int. Chir. 8, 778 (1948). – *Fontaine, R.*, dans: Les Thromboses veineuses, par J. Roskam et R. Fontaine. Masson, Paris 1950. – *Fontaine, R.*, *Mandel, P.*, *Amiot, A.*, *Riveaux, R.*, *Buck, P.*, *Apprill, G.*, *Kim, M.*, et *Hubinont, J.* Lyon chir. 46, 169 (1951). – *Fontaine, R.*, *Kayser, Ch.*, et *Riveaux, R.* Rev. Chir. (Paris) 1951, 357. – *Fontaine, R.* Strasbourg méd. 1953.

Résumé. 1. Le traitement anticoagulant reste la base de la thérapeutique des thromboses veineuses. Son efficacité nous paraît hors de doute.

2. Mais certains cas lui résistent. On est en droit alors de songer à une action chirurgicale soit pour nous mettre à l'abri d'une embolie massive, soit pour limiter les séquelles tardives.

3. Parmi les méthodes chirurgicales à notre disposition, nous préférons les thrombectomies ou, à la rigueur, les phlébectomies aux ligatures qui exposent à l'aggravation du processus thrombosique en amont.

4. Aucun de nos malades, opérés à la phase aiguë, n'a fait d'embolie après l'intervention qui, en ce qui concerne les thrombectomies, nous a toujours permis de retirer de très longs caillots. Un certain nombre d'embolies massives a donc pu être évité de cette manière.

5. Nous avons eu l'impression que le traitement chirurgical des thromboses hautes et graves minimise également les séquelles tardives.

6. La pathogénie de celles-ci n'est pas encore entièrement élucidée et mériterait d'être fouillée davantage, notamment par rapport au rôle que jouent les canaux de dérivation artério-veineuse.

7. Quant au traitement des séquelles post-phlébitiques tardives, il reste grevé de nombreuses récidives. Elles doivent nous inciter à rechercher une thérapeutique mieux appropriée.

Summary. The efficiency of anticoagulant agents is beyond doubt and, therefore, they are the base for treatment in thrombosis. In cases resistent to anticoagulants it may be thought of surgical intervention, partly to avoid fatal embolism, partly to limit sequelæ. Thrombectomy or, if necessary, phlebectomy is preferred. None of the patients operated on in acute phase suffered from post-operative embolism. Apparently surgical treatment in high and severe thrombosis mininuses sequelæ. Pathogenesis of the latter is not yet completely known and it is suggested, that further research on this problem should be done, considering above all the arterio-venous anastomosis. High percentage of recurrences occurs in surgical treatment of sequelæ.

Zusammenfassung. Die Wirksamkeit der Antikoagulantien steht außer Zweifel und bleibt deshalb die Grundlage fur die Behandlung der Venenthrombosen. Bei therapieresistenten Fallen darf man an einen chirurgischen Eingriff denken, sowohl um sich vor einer massiven Embolie zu schutzen als auch, um die Spätfolgen zu verringern. Bevorzugt wird die Thrombektomie oder, wenn notig, die Phlebektomie. Keiner der in der akuten Phase operierten Patienten erlitt postoperativ eine Embolie. Es scheint, als ob die chirurgische Behandlung hochsitzender und schwerer Thrombosen die Spätfolgen verminderte. Die Pathogenese der letzteren ist noch nicht vollständig geklärt. Eine weitere Aufklärung in dieser Richtung mit besonderer Berucksichtigung der arteriovenosen Anastomosen ist wunschenswert. Die chirurgische Behandlung von Spätfolgen der Thrombosen ist noch mit zahlreichen Recidiven belastet.

Discussion

O. Liévain, Paris (France). Les thrombophlébites variqueuses oblitérantes méritent d'être individualisées dans l'immense chapitre des thromboses

Si les thromboses des veines variqueuses presentent des analogies capitales avec les thromboses profondes par la·

même qualité anatomo-pathologie du thrombus,
même réaction inflammatoire veineuse (veinite),
même réaction périveineuse (périveinite),
même faculté de propagation des phénomènes inflammatoires aux tissus de voisinage,

elles diffèrent par les manifestations cliniques, l'evolution, les complications, les séquelles et les exigences thérapeutiques

Pendant huit ans, nous avons étudié tous ces éléments sur 192 malades que nous avons opérés à des stades variés depuis les premières heures de la thrombose variqueuse, et revus ultérieurement.

Nos observations nous ont montré que

– les thrombophlébites variqueuses sont oblitérantes sur toute l'etendue de la veine pathologique.
– la thrombose s'arrête à la hauteur où commence la veine saine
– le spasme de la veine sus-jacente au thrombus est constant dès les premiers instants de la thrombose. *La veine spasmée moule le caillot, lui donnant à sa terminaison sa forme classique*
– il s'agit toujours de thrombophlébites dès les premières heures
– lentement le caillot s'organise, se rétracte et le spasme diminue, la veine décolle parfois quand le thrombus est bien consolidé (la phlebothrombose est ici postérieure à la thrombophlébite initiale).
– l'arrêt de la thrombose se fait toujours au niveau du passage trans-aponévrotique des veines perforantes Dans les premières heures, celles-ci sont spasmées, retrécies de calibre puis se ferment, étranglées par la gangue scléreuse.
– les thrombophlébites variqueuses sont très rarement emboligènes.
– le traitement chirurgical que nous avons expose dans notre communication, pratiqué d'emblee à la phase aiguë de la première thrombose variqueuse, assure la guérison mettant le *membre inferieur* à l'abri des séquelles.
– dans les thrombophlébites variqueuses oblitérantes, la valeur «qualité» (veine-sang) et vitesse de propagation ascendante de la thrombose qui est lente et marque un temps d'arrêt important au niveau des perforantes, n'exige pas l'utilisation des anticoagulants.

Traitement chirurgical des thrombophlébites variqueuses oblitérantes

O. Liévain, Paris (France)

Les thrombophlébites variqueuses oblitérantes connues et observées par les médecins depuis la plus haute antiquité, tardivement baptisées correctement par une dénomination qui correspond à la réalité pathologique, méritent d'être individualisées et analysées dans un premier chapitre de ce que notre maître à tous, *René Leriche*, a appelé si heureusement la maladie *thromboembolique*.

La thrombose veineuse superficielle constitue la manifestation la plus simple, la plus élémentaire, et la plus accessible à la reconsidération de nos connaissances, étiopathogéniques et thérapeutiques.

Les thromboses des veines variqueuses présentent des analogies capitales avec les thromboses profondes:

- même qualité anatomo-pathologique du thrombus,
- même réaction inflammatoire veineuse (veinite),
- même réaction périveineuse (périveinite),
- même faculté de propagation des phénomènes inflammatoires aux tissus de voisinage.

Cependant les thromboses des veines variqueuses diffèrent des thromboses profondes par les manifestations cliniques, l'évolution, les complications, les séquelles et les exigences thérapeutiques.

Le traitement chirurgical des thrombophlébites variqueuses oblitérantes a connu tantôt la vogue, tantôt l'oubli – en France, en Suisse, en Italie, en Allemagne, en Angleterre, etc.

Nous ne voulons donc pas être suspecté de vouloir vous le présenter comme une nouveauté

Pratiqué d'emblée, à la phase aigue de la première thrombose variqueuse, le traitement chirurgical assure la guérison, mettant le membre inférieur à l'abri de pénibles séquelles Nous le pratiquons

a) *En un temps d'emblée à la phase aigue* par

1. résection de la crosse de la saphène avec ses collatérales et
2. résection des veines variqueuses thrombosées avec ligature des perforantes.

b) *En deux temps* par

1. résection de la crosse avec ses collatérales, d'emblée à la phase aigue (ce geste, par la section du sympathique veineux, fait disparaître les douleurs et le syndrome «angoisse des phlébitiques» que présentent certains),
2. résection des veines variqueuses thrombosées, avec ligature des perforantes, quelques jours après l'accalmie des phénomènes inflammatoires périveineux (ce geste par l'ablation du contenu et du contenant évitera par son absence les propagations de voisinage, les rechutes et les séquelles)

Pendant huit années nous avons respecté avec persévérance cette règle chirurgicale, et nous avons revu nos 192 malades opérés à des stades différents.

Nos observations et nos recherches nous ont montré et confirmé que les thromboses des veines variqueuses sont *oblitérantes*. Elles sont oblitérantes sur toute l'étendue de la veine variqueuse pathologique et cette thrombose du contenu veineux s'arrête à la hauteur où commence la veine saine. Chose étonnante que nous avons constaté toujours, c'est le spasme de la veine sus-jacente au thrombus, spasme allant jusqu'à la fermeture de la lumière veineuse.

Spasmée, contractée de la sorte, la veine moule le caillot lui donnant à sa terminaison cette forme classique que nous connaissons tous

Dans toutes nos interventions et surtout au cours des plus précoces, nous avons trouvé uniquement des *thrombophlébites*, sans propagation vers les troncs profonds: *l'arrêt de la thrombose se faisant toujours au niveau du passage transaponévrotique des veines perforantes*, rétrécies de calibre, spasmées d'abord, puis rétrécies ou fermées définitivement par une sorte de gangue scléreuse.

L'adhérence entre la paroi veineuse et le caillot est très intense dès les premières heures de la thrombose. Dans les stades tardifs, vus quelques jours après les premiers phénomènes de thrombophlébite, le thrombus s'organise, se consolide, se rétracte et le spasme saphénien se relâche.

Elles sont *rarement emboligènes*. Pourquoi? Par quelle participation hémodynamique et physio-biologique? Par quel mécanisme de la variation de la coagulabilité sanguine?

Un fait est certain: un rapport «temps» existe entre «la quantité – vitesse» du facteur anticoagulant soit libéré par l'organisme, soit administré à l'organisme, et la valeur de «qualité – vitesse» qui règle le thrombus et la propagation ascendante.

Nous pourrions schématiser cette équation pathologique par

$$T = \frac{t^1}{t^2}$$

Valeur T:	«Temps de la maladie thromboembolique»		
Valeur t^1:	quantité (anticoagulant)	———	vitesse (produit par l'organisme ou administré à l'organisme)
Valeur t^2:	qualité (veine-sang)	———	vitesse (de propagation ascendante de la thrombose)

Tous les variqueux ne thrombosent pas leurs varices. Parfois les traumatismes aussi violents que les fractures de jambe chez les variqueux ne sont pas suivies de thromboses variqueuses.

Quand une thrombose variqueuse se produit, elle n'est ascendante dans son territoire saphénien que très lentement et par petit palier entre les collatérales sous-cutanées sans dépasser les limites des perforantes dont la crosse est la plus importante

A cette présence thrombotique variqueuse avec progression lente, l'organisme réagit par les variations de la courbe de la coagulabilité sanguine.

Les variations spontanées de la coagulabilité sanguine sont particulièrement faciles à étudier au cours des heures qui précèdent et pendant les 72 heures qui suivent un accouchement.

C'est pendant la phase de l'hypercoagulabilité sanguine de la parturiente que certains situent entre la *36e et 48e heure que nous avons vu apparaître à deux reprises des thrombo*ses variqueuses. Mais toutes les femmes variqueuses qui accouchent ne thrombosent pas leurs varices

Nous voulons conclure en soulignant que le traitement chirurgical des thrombophlébites variqueuses oblitérantes pratiqué d'emblée à la phase aigue s'est montré d'une innocuité complète.

Le rapport «quantité – vitesse» (anticoagulant) «qualité – vitesse» (propagation de la thrombose) nous a montré et la pratique confirme que l'utilisation des anticoagulants est superflue dans les thrombophlébites variqueuses.

Par ailleurs, la marche et la mobilisation ne sont pas contre-indiquées et suivant l'expression très heureuse de *Claude Olivier*, «le décubitus est la principale complication des phlébites variqueuses».

Non traitées chirurgicalement, les thromboses variqueuses vont évoluer lentement par rechutes inflammatoires et des atteintes des tissus de voisinage vers de pénibles séquelles superficielles que nous nous proposons de traiter dans un prochain ouvrage.

Résumé. Pratiqué d'emblée, d'urgence, à la phase aigue de la première thrombose variqueuse, le traitement chirurgical assure la guérison, mettant le membre inférieur à l'abri de pénibles séquelles. Nous le pratiquons:

a) En un temps, d'emblée à la phase aiguë, par.
   1. résection de la crosse de la saphène avec ses collatérales, et
   2. résection des veines variqueuses thrombosées avec ligature des perforantes.

b) En deux temps par:
   1. résection de la crosse avec ses collatérales d'emblée à la phase aigue, et
   2. résection des veines variqueuses thrombosées avec ligature des perforantes, quelques jours après l'accalmie des phénomènes inflammatoires périveineux.

Huit années de chirurgie et de recherches nous ont montré que les thromboses des veines variqueuses sont oblitérantes, rarement emboligènes, toujours des thrombophlébites sans propagation vers les troncs profonds· l'arrêt se faisant au niveau du passage aponévrotique des perforantes. La pratique montre l'inutilité des anticoagulants.

Les thromboses variqueuses non-réséquées évoluent lentement par atteintes des tissus de voisinage vers de pénibles séquelles que nous traiterons dans un ouvrage prochain.

Summary. Our treatment, when carried out from the very onset, in the acute stage of the early varicose thrombosis is always successful preventing the painful sequelæ in the lower limb. We proceed as follows

a) In one step, immediately in the acute stage
   1. Resection of the saphena arch with its collateral branches.
   2. Resection of the thrombosed varicose veins with ligation of the venæ perforantes.

b) In two steps:
   1. Resection of the arch with its collateral branches immediately in the acute stage.
   2. Resection of the thrombosed varicose veins with ligation of the venæ perforantes, to be done a few days following the relief of the perivenous inflammatory phenomena.

From our own experience in surgery and researches for eight years we are led to state that the thromboses in varicose veins are obliterating, rarely emboligenous, being always thrombophlebites without extension towards the deep trunks. the arrest being obtained on a level with the passage of the perforantes through the aponeurosis. Experience has demonstrated the uselessness of anticoagulant agents. Non-excised varicose thromboses assume a slow course involving the neighbouring tissue and inducing painful sequelæ, which we intend to deal with shortly.

Zusammenfassung. Wird in der akuten Phase der ersten varicosen Thrombose ohne Verzug mit der chirurgischen Behandlung begonnen, so ist die Heilung sicher, und schmerzhafte Folgeerscheinungen an den unteren Extremitäten werden verhindert. Die Autoren gehen folgendermaßen vor·

a) In einem Arbeitsgang, in der akuten Phase, unverzuglich:
   1. Resektion des Bogens der V. saphena mit ihren Kollateralen und
   2. Resektion der varicösen thrombotischen Venen mit Ligatur der perforierenden.

b) In zwei Arbeitsgängen:
   1. Unverzügliche Resektion des Bogens mit seinen Kollateralen in der akuten Phase und

2. Resektion der varicösen thrombotischen Venen und Ligatur der perforierenden einige Tage nach dem Abklingen der paravenösen Entzündungserscheinungen.

Acht Jahre Chirurgie und Forschung haben uns gezeigt, daß die Thrombosen variköser Venen obliterieren, selten Embolien hervorrufen und immer Thrombophlebitiden machen, die sich ohne Fortschreiten gegen den Stamm entwickeln. Der Halt geschieht beim aponeurotischen Übergang der perforierenden Venen. Die Praxis hat gezeigt, daß Antikoagulantien nutzlos sind. Nicht-resezierte varicöse Thrombosen entwickeln durch Schädigung des benachbarten Gewebes langsam schmerzhafte Folgeerscheinungen, die in einer nächsten Arbeit behandelt werden sollen.

Indications opératoires dans le cœur pulmonaire aigu par embolie pulmonaire

A. Tourniaire, P. Marion, M. Tartulier et F. Deyrieux

Hôpital Saint-Joseph, Lyon (France) – Service de cardiologie: Dr A. Tourniaire

A côté des embolies pulmonaires mortelles en quelques minutes et qui ne laissent place, aujourd'hui encore, qu'à une chirurgie du désespoir, il est des embolies également mortelles, mais seulement dans un délai de plusieurs heures, parfois de quelques jours.

Or, actuellement, on peut identifier l'embolie pulmonaire sans grand risque d'erreur; on peut également apprécier sa gravité et la menace qu'elle fait peser sur le patient. En effet, la séméiologie de

syndrome embolique sera évident, suspecté ou vérifié.

Nous envisagerons uniquement le cas du C.P.A. survenant chez un patient au cœur antérieurement sain. Il affecte des opérés, des accouchées, des malades dont la condition favorise la phlébothrombose des membres inférieurs: immobilisation plâtrée, infections urogénitales ou pelviennes.

Rappel séméiologique

Une investigation complète réalisée dès les premières manifestations de l'embolie pulmonaire permet non seulement un diagnostic précis, mais un contrôle de l'évolution qui peut, au moment de

habituellement régulière. L'auscultation révèle parfois un frottement péricardique ou un souffle

grande valeur dont le caractère insolite au cours d'un collapsus évoque la surcharge du cœur droit.

L'examen clinique doit être complété par l'*électrocardiogramme*. La phase initiale du C.P.A. a toujours une traduction électrocardiographique particulière: rarement bloc de branche droite, habituellement *schéma de Mac Ginn et White* ondes S 1–Q 3, inversion de T 3, aplatissement ou diphasisme —+ de T 2, éventuellement de T 1, déplacement vers la gauche de la zone transitionnelle (onde S en V 5, V 6), souvent mais non toujours segment ST légèrement surdénivelé en précordiales droites, parfois sous-décalage de ST en précordiales gauches, parfois onde T aplatie ou diphasique —+ de V 1 à V 4 y compris VE. Nous reviendrons sur la nécessité de suivre l'évolution du tracé électrique; elle reflète assez exactement l'évolution du C.P.A.

La radiographique thoracique mérite d'être largement utilisée. Il ne s'agit pas de découvrir l'image inconstante et relativement tardive d'un infarctus pulmonaire, mais bien, d'apprécier le retentissement embolique sur le cœur droit et la circulation artérielle pulmonaire: distension de l'artère pulmonaire et des cavités droites en amont de l'obstacle, altération à son niveau du contour d'une branche maîtresse qui brusquement s'ampute en regard d'une zone d'hyperclarté pulmonaire (signe de Westermark). Inconstants et difficiles à identifier (mauvaise qualité des clichés pris en frontale chez des patients alités; dimensions de l'aire cardiaque peu modifiées par la dilatation du cœur droit) de tels aspects radiologiques s'observent habituellement dans les formes graves de C.P.A. Néanmoins, réalisée précocement et renouvelée, la radiographie thoracique peut confirmer le diagnostic, préciser le siège de l'embolie et, quand elle révèle une ischémie pulmonaire importante, extensive, revêtir une signification pronostique sévère.

Diagnostic différentiel

Grâce à une meilleure connaissance clinique du C.P.A. grâce à l'investigation électrocardiographique et radiologique, il est exceptionnel qu'on ait à discuter une atélectasie pulmonaire, un pneumothorax spontané, un collapsus post-opératoire. Le diagnostic différentiel ne se pose réellement qu'avec l'infarctus du myocarde. Certains symptômes sont communs aux deux affections douleur constrictive thoracique, état de choc, chute de la tension artérielle, fièvre, parfois frottement péricardique. Cependant, tandis que dans l'infarctus myocardique la douleur est au premier plan, précède la chute tensionnelle et l'élévation thermique, dans le C.P.A. dyspnée, tachycardie, chute tensionnelle, fièvre, s'installent d'emblée. Le diagnostic électrocardiographique se pose avec l'infarctus postéro-inférieur. Mais celui-ci produit une onde Q 3 et QVF large, supérieure à 0,04 sec., crochetée, profonde et s'accompagne parfois de signes indirects en dérivations précordiales droites. L'infarctus antéro-postérieur ou septal profond est caractérisé par des signes d'infarctus inférieur en dérivations périphériques et des signes d'infarctus antérieur en dérivations précordiales. Il rappelle les altérations électrocardiographiques du C.P.A. Cependant, il s'accompagne de V 1 à V 3 d'un complexe QS (onde de nécrose) et l'inversion de T s'accentue de V 1 à V 4

Evolution

Discuter l'indication opératoire dans le cœur pulmonaire aigu suppose une connaissance exacte des modalités évolutives de cette variété d'embolie. Nous éliminerons l'évolution prolongée réalisant le «Cœur Pulmonaire Chronique d'origine embolique» (5–14): une embolie pulmonaire, qu'elle récidive ou amorce une thrombose extensive, peut engendrer en quelques semaines ou quelques mois une insuffisance ventriculaire droite habituellement irréductible. Il est possible que cette forme particulière d'embolie bénéficie de l'intervention chirurgicale. Elle est exceptionnelle et ne retiendra pas notre attention. En règle, l'évolution du C.P.A. est rapide; elle se fait vers la guérison ou la mort.

L'évolution favorable est fréquente (50–70% des cas) Les 24 à 48 premières heures sont critiques. Favorisée par le traitement anticoagulant, neuro-végétatif et l'inhalation d'oxygène, l'amélioration se dessine assez rapidement. les signes fonctionnels s'amendent, la tension artérielle se relève, la pression veineuse revient à son taux normal, mais pendant quelques jours encore la manœuvre de Plesh demeure positive. La dilatation du cœur droit et du système artériel pulmonaire éventuellement révélée par la radiographie régresse;

le schéma de *Mac Ginn* et *White* s'atténue (il n'est pas rare qu'il disparaisse en 24 heures, parfois moins), la traduction électrique de l'ischémie ventriculaire droite se précise et s'accentue en précordiales droites; ce stigmate n'est pas un signe d'aggravation: il figure *isolément* sur le tracé électrique enregistré plusieurs jours après l'embolie pulmonaire; il s'atténue en quelques jours, semaines ou mois.

30 à 50% des patients atteints de cœur pulmonaire aigu sont voués à la mort dans un délai de quelques minutes à quelques jours. La mort subite telle qu'on la rencontre dans l'angine de poitrine est rare Généralement, le drame se joue en 10 à 30 minutes. Sauf exception l'embolectomie, pourtant souhaitable, est alors habituellement impossible. Seule une équipe médico-chirurgicale parfaitement entraînée peut accepter la charge d'un acte chirurgical désespéré. *Crafoord* (1) est intervenu 22 fois et 4 fois le malade a survécu; un des patients est mort sept jours plus tard d'une médiastinite infectieuse. Une organisation méthodique permet de confirmer le diagnostic par un contrôle électrocardiographique, si possible radiologique, d'instituer sans retard un traitement neuro-végétatif, une intubation trachéale avec oxygénothérapie contrôlée qui luttera contre l'anoxie et préludera à l'intervention (travaux expérimentaux de *P. Marion*, *Tartulier* et *Déleuze*).

La mort n'est pas toujours aussi rapide. Elle peut survenir plusieurs heures après l'embolie. Dans notre statistique, la survie est de 6 à 24 heures (5 cas dont 4 vérifiés), de 6 jours (1 cas non vérifié). On ne doit plus laisser mourir de tels malades sans prendre le risque d'une intervention. Cependant que sont [illegible] giques, cliniques et paracliniques. S'il est vrai, comme l'a écrit *Meyer* (9), qu'il faut sentir la nécessité de l'intervention, il faut aussi tout mettre en œuvre pour la justifier. Il convient donc de préciser les symptômes cliniques, électrocardiographiques et radiologiques qui, dans les formes mortelles, mais compatibles avec une survie de plusieurs heures, témoignent d'une aggravation progressive indifférente au traitement médical.

La dyspnée persiste, l'angoisse augmente, la tension artérielle demeure basse, les signes d'insuffi- [illegible]

[illegible] apportent leur témoignage augmentation de l'aire cardiaque, distension et opacité accrue d'une branche artérielle pulmonaire dont les contours sont abrupts, image d'ischémie pulmonaire totale, extension de cette ischémie au poumon opposé (observation personnelle d'une malade morte 20 heures après l'embolie).

Nous abordons maintenant le fond du problème. Un patient présente une embolie pulmonaire authentifiée par l'ensemble des signes cliniques et paracliniques que nous avons rappelés. Malgré le traitement médical, son état s'aggrave, faisant redouter une issue fatale. Il semble logique d'intervenir Est-on sûr de découvrir l'embole intraartériel pulmonaire qu'on suspecte, et si cet embole existe, peut-on espérer une intervention sans histoire?

Si une majorité d'auteurs américains estime que le C P A. est l'expression d'une embolie massive du tronc ou des branches de l'artère pulmonaire, certains auteurs français pensent qu'une scène embolique grave peut se manifester sans qu'il y ait oblitération du tronc ou des branches de l'artère pulmonaire

Nul ne conteste la participation du système neuro-végétatif à la scène embolique. En témoignent l'amélioration parfois spectaculaire du patient, après infiltration stellaire ou injection intraveineuse de novocaïne, et l'évolution parfois mortelle d'une embolie pourtant limitée à une seule branche artérielle pulmonaire, alors que la ligature d'une branche artérielle pulmonaire est généralement bien tolérée et ne provoque qu'une élévation discrète, fugace, de la tension artérielle pulmonaire (*Denolin* [2])

Notre expérience personnelle (5 cas comportant examens clinique, électrocardiographique et anatomique), révèle dans tous les cas mortels une embolie massive. Dans trois cas, avec survie variable, de 20 minutes, 20 heures, 24 heures, il existe une oblitération du tronc ou des deux branches de l'artère pulmonaire et dans deux cas, avec survie de 6 heures et 20 heures, il existe une oblitération d'une seule branche et de ses collatérales. Nous pensons que chez l'homme, une scène grave d'embolie pulmonaire réfractaire au traitement médical ressortit généralement à une embolie pulmonaire massive Mais ce n'est pas une règle absolue et il est possible que le chirurgien trouve libres le tronc et les branches de l'artère pulmonaire. Ce fait doit-il le retenir au moment de décider l'intervention? Nous ne le pensons pas et nous croyons avec *Leriche* (6) que «grâce au développement de la chirurgie cardio-aortique et des opérations sur les pédicules pulmonaires, l'embolectomie pour un chirurgien thoracique rentre dans le cadre des opérations à entreprendre sans arrière-pensée s'il a quelque tempérament» (7).

Cinq fois, nous avons assisté à la mort par embolie pulmonaire et trouvé à l'autopsie un embole qui aurait pu être extirpé. Aussi avons-nous décidé, chez un patient dont l'état s'aggravait 40 heures après le début de l'embolie, de recourir à l'intervention (16). Nous n'avons pas trouvé d'embolie massive. Il existait probablement un caillot grêle, non tassé, bloquant, sous l'influence du spasme surajouté, la circulation dans la branche gauche de l'artère pulmonaire. Ce caillot n'a pu être extirpé en entier et son extrémité distale a probablement été responsable d'un infarctus pulmonaire volumineux, observé dans le décours de l'intervention. En tout cas, le morcellement du caillot a permis, en fin d'intervention, la réapparition des battements artériels et une transformation de la condition du malade.

Alors même que l'embole existe, les difficultés techniques rencontrées par le chirurgien, constituent l'ultime écueil Elles sont parfois insurmontables: on connaît les emboles bloqués dans l'oreillette droite ou les cordages tricuspidiens (observation de *Santy* [11]), les emboles éclatés, moulés dans de multiples artérioles pulmonaires, les caillots friables et flottants, insaisissables.

Conclusions

Le problème de l'indication opératoire dans l'embolie pulmonaire reste semé d'embûches. Il ne peut être résolu définitivement. Nous proposons une attitude méthodique – la décision opératoire est valable quand le tableau clinique s'aggrave dans les heures qui suivent l'embolie malgré le traitement neuro-végétatif et anticoagulant. L'apparition de signes d'insuffisance aiguë du cœur droit, la persistance ou l'aggravation des altérations électriques, la localisation de l'embole révélée sur la radiographie thoracique par la distension ou l'amputation d'une artère pulmonaire, l'ischémie totale d'un poumon («Immense progrès», écrit *R. Leriche*, «qui évite l'angoisse de l'erreur qui a paralysé tant d'opérateurs dans le passé») légitiment l'intervention. Il semble que l'embolie massive soit habituelle. Quand elle n'est que partielle, l'intervention facilitée par les progrès de la chirurgie thoracique peut s'opposer en le morcelant au tassement du thrombus long et grêle généralement en cause.

1. *Crafoord, Cl.*, et *Benichoux, R* Rev. méd. Nancy 1952, 523. – 2. *Denolin, H.*, *de Coster, A.*, *Dumont, A.* [illegible]
Laham, J.: E[illegible]
– 4. *Favre, R* [illegible]
Lenègre, J.: Conséque[illegible] récentes. Flammarion édit., Paris 1951 – 6. *Leriche, R.* Les embolies de l'artère pulmonaire et des artères des membres. Masson, Paris 1947. – 7. *Leriche, R.*: Mém. Acad. Chir. (Paris) 79, 239 (1953). – 8. *Mac Ginn, S.*, et *White, P. D.* J. Amer. med. Ass 104, 1473 (1935). – 9. *Meyer, W.*: Surg. Gynec.

Obstet. 50, 891 (1930). – 10. *Ochsner, de Bakey, de Camp, et de Rocha* Ann. Surg. 134, 405 (1951). – 11. *Santy, P., Guillemin, G., et Marion, P.:* Lyon méd. 4, 84 (1953). – 12. *Tartulier, M., Tournaire, A., Deyrieux, F., et Faure, R.:* Arch. Mal. Cœur 2, 121 (1952). – 13. *Tournaire, A., Tartulier, M., et Lyonnet, J.* Presse méd. 82, 1708 (1951). – 14. *Tournaire, A., Tartulier, M., et Deyrieux, F.* Arch. Mal. Cœur 5, 448 (1952). – 15. *Tournaire, A., Tartulier, M., Deyrieux, F., et Faure, R.* J. Méd. Lyon 1952, 483. – 16. *Tournaire, A., Marion, P., Verrière, P., Tartulier, M., et Mlle Grégoire* Presse méd. 74, 1578 (1952). – 18. *Westermark, N.* Acta radiol. (Stockh.) 19, 357 (1938).

On trouvera une iconographie détaillée dans Sem. Hôp. Paris 42, 2047 (1954).

Résumé. Certains patients succombent à une embolie pulmonaire que l'intervention pourrait peut-être sauver. A côté des embolies mortelles en quelques minutes et qui ne laissent place, aujourd'hui encore, qu'à une chirurgie du désespoir, il est des embolies également mortelles, mais seulement dans un délai de plusieurs heures, parfois de quelques jours. Nous proposons pour celles-ci une attitude méthodique: la décision opératoire est valable quand le tableau clinique s'aggrave dans les heures qui suivent l'embolie malgré le traitement neuro-végétatif et anticoagulant. L'apparition de signes d'insuffisance aiguë du cœur droit, la persistance ou l'aggravation des altérations électriques, la localisation de l'embolie révélée sur la radiographie thoracique par la distension ou l'amputation d'une artère pulmonaire, l'ischémie totale d'un poumon légitiment l'intervention.

Summary. Certain patients succumb to pulmonary embolism, in which cases surgical intervention could have probably helped out. There are immediately fatal embolisms, progressing in a few minutes, giving room nowadays only for a desperate intervention, beside these cases there are other ones taking their fatal course within hours or even days. For these we suggest a methodical procedure. A surgical intervention is authorized if the clinical state is getting worse during the hours following the embolism, in spite of neuro-vegetative and anticoagulant therapy. Symptoms of acute insufficiency of the right ventricle, persistence or aggravation of electric alterations in the electrocardiogram or revelation of the embolus by X-ray (total ischaemia of a lung) legitimate surgical treatment.

Zusammenfassung. Oft sterben Patienten an Lungenembolie, die durch einen Eingriff hätten gerettet werden können. Abgesehen von Embolien, die in wenigen Minuten tödlich verlaufen und bei denen auch heute nur eine Verzweiflungsoperation in Frage kommt, gibt es auch Fälle, die erst im Verlauf von mehreren Stunden, ja sogar Tagen tödlich verlaufen. Für diese schlagen wir ein systematisches Vorgehen vor. Ein operativer Eingriff ist berechtigt, wenn das klinische Bild sich in den der Embolie folgenden Stunden trotz Verabreichung auf das vegetative Nervensystem wirkender Pharmaka und von Antikoagulantien verschlechtert. Ein Eingriff ist gerechtfertigt beim Auftreten von Zeichen akuter Rechtsinsuffizienz, beim Weiterbestehen oder bei der Verschlechterung von elektrokardiographischen Veränderungen und durch die Lokalisierung des Embolus im Röntgenbild (totale Ischämie einer Lunge).